Reaktionsbeteiligung verschiedener Sulfonamidfunktionen bei der Dehydrierung o-substituierter Aniline

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
HANS NIEFENTHALER
aus Bürchau

Düsseldorf 1984

Niefenthaler, Hans

Reaktionsbeteiligung verschiedener Sulfonamid-
funktionen bei der Dehydrierung o-substituier-
ter Aniline. - 1984. - 221 S.
Düsseldorf, Univ., Diss., 1984

Reaktionsbeteiligung verschiedener Sulfonamidfunktionen bei der Dehydrierung o-substituierter Aniline

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

HANS NIEFENTHALER

aus Bürchau

Düsseldorf 1984

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle

2. Gutachter: Prof. Dr. U. Kuckländer

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Februar 1984

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

HERRN PROFESSOR DR. H. MÖHRLE

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

Für die stets großzügig gewährte Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Möhrle herzlich.

UNIV. LEIPZIG BIBL.

I N H A L T

I. THEORETISCHER TEIL

		Seite
1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Mechanismus der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung und Wahl der Modellsubstanzen	5
2.1.	Einflußfaktoren der Reaktion	5
2.2.	Modellsubstanzen	10
3.	Nitrobenzolsulfonamide	12
3.1.	DARSTELLUNG	13
3.2.	DEHYDRIERUNG CYCLISCHER TERTIÄRER AMINOGRUPPEN OHNE RINGALKYLSUBSTITUENTEN	16
3.2.1.	Nachweis postulierter Zwischenstufen	20
3.2.2.	Lösungsmitteleinfluß bei der Dehydrierung des Pyrrolidinderivates	24
3.2.3.	Reduktion der zweifach dehydrierten Produkte mit Natriumborhydrid	26
3.2.4	Hydrolysestabilität der dehydrierten Produkte	27
3.2.5.	Aminoalkylierungsversuche	31
3.2.6.	Spektroskopische Untersuchungen	33

		Seite
3.3.	DEHYDRIERUNG VON METHYLSUBSTITUIERTEN CYCLISCHEN TERTIÄREN AMINFUNKTIONEN	52
3.3.1.	Reaktionsprodukte	54
3.3.2.	Spektrale Daten	60
3.4.	DEHYDRIERUNG VON TERTIÄREN AMINEN OHNE RINGSTRUKTUR	64
3.4.1.	Resultate	65
3.4.2.	Spektren	69
4.	BENZOLSULFONAMIDE OHNE NITROGRUPPE	70
4.1.	HERSTELLUNG	71
4.2.	DEHYDRIERUNG	76
5.	SULFONYLHARNSTOFFE	80
5.1.	DARSTELLUNG	83
5.2.	DEHYDRIERUNG MIT NACHBARGRUPPENEFFEKT	85
5.2.1.	Ergebnisse beim Piperidinderivat	85
5.2.2.	Dehydrierung und Hydrolyse als Konkurrenzreaktionen	86
5.2.3.	Dehydrierung des Pyrrolidin- und des Hexamethyleniminderivates	94
5.2.4.	Konsequenzen für den Reaktionsmechanismus	97
5.3.	REAKTION DES PIPECOLINDERIVATES	101
5.3.1.	Reaktionsmechanismus	105
5.4.	STRUKTURSICHERUNG DURCH SPEKTROSKOPISCHE METHODEN	108

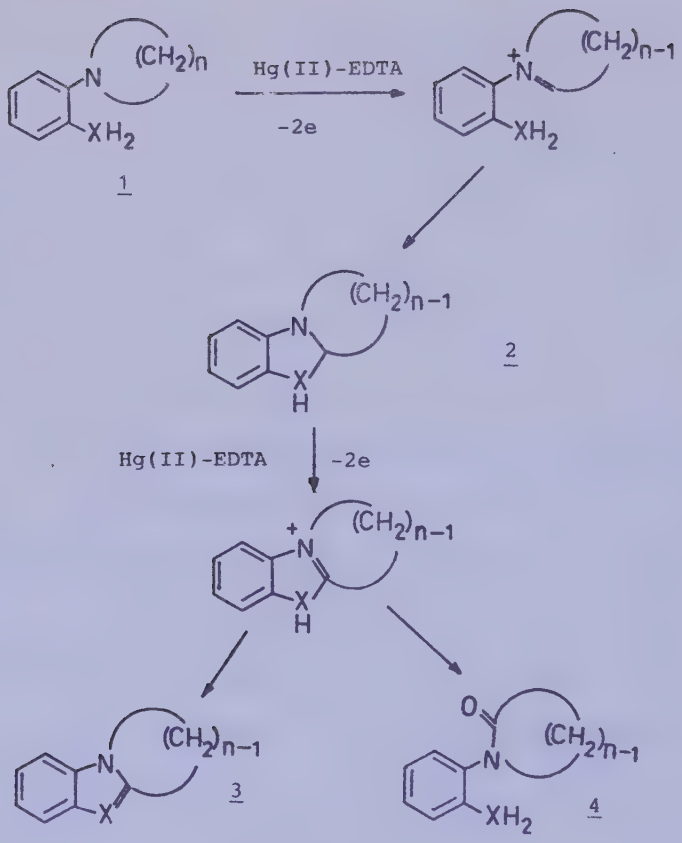
		Seite
6.	N-[2-(TERT. AMINO)-PHENYL]-4-TOLUOL-SULFONAMIDE	109
6.1.	DARSTELLUNG	111
6.2.	DEHYDRIERUNG	114
6.2.1.	Piperidinderivat	114
6.2.2.	Pipecolinderivat	118
6.3.	SPEKTROSKOPISCHE STRUKTURANALYSE	124
7.	O-AMINOPHENYL-METHYL-SULFONE	127
7.1.	HERSTELLUNGSMETHODEN	127
7.2.	DEHYDRIERUNG	134
7.2.1.	Verhinderung der Dehydrierung durch eine Nitrogruppe	134
7.2.2.	Reaktion zum Lactam	136
8.	ZUSAMMENFASSUNG	139
II. EXPERIMENTELLER TEIL		146
	LITERATURVERZEICHNIS	214
	LEBENSLAUF	220

Einleitung und Problemstellung

Die Dehydrierung von cyclischen tertiären Aminen mit Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat, die normalerweise zu Iminiumverbindungen führt, kann durch Reaktionsbeteiligung von entsprechenden Nachbargruppen einen andersartigen Verlauf nehmen[1]. Möhrle und Mitarbeiter untersuchten zahlreiche funktionelle Gruppen auf ihre grundsätzliche Eignung wie auch auf die entfernungsmäßigen und stereochemischen Erfordernisse für diese Umsetzung[2].
Für das Eintreten eines Nachbargruppeneffekts muß die nucleophile Funktion mit dem durch Dehydrierung erzeugten Carbiminiumion eine intramolekulare Mannichreaktion eingehen. Ob und in welcher Weise dann eine Weiterreaktion dieser cyclisierten Species 2 erfolgt, hängt von sterischen Gegebenheiten wie auch vom Substitutionsmuster ab. Bei Vorliegen eines tertiären α-C-Atoms und stereoelektronischen Bedingungen kann eine erneute Dehydrierung eintreten, die zum anellierten Endprodukt 3 oder unter Hydrolyse zum ringgeöffneten Derivat 4 führt:

---

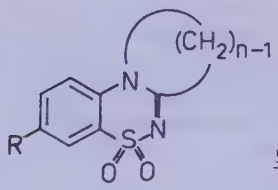
1) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966)
2) H.Möhrle, C.Kamper und R.Feil, Z. Naturforsch. 31 b, 99 (1976)



Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß auch am Stickstoff aromatisch substituierte cyclische tertiäre Amine einer Dehydrierung zugänglich sind und geeignete ortho-Substituenten eine Reaktionsbeteiligung durchführen können.

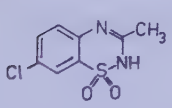
Es lag deshalb nahe, Verbindungen mit solchen CH- und NH-aciden Funktionen als Nachbargruppen einzusetzen, von de-

nen bekannt ist, daß sie offenkettige Mannichbasen bilden können. Dabei wären z.B. von Sulfonamiden[3] bei Cyclisierung und einem Gesamtentzug von vier Elektronen kondensierte Heterocyclen zu erwarten, die auch eine pharmakologisch interessante Grundstruktur 5 aufweisen.

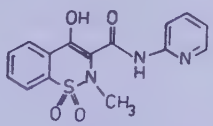


5

So finden bereits Substanzen mit verwandter chemischer Struktur therapeutische Verwendung, z.B.:



Diazoxid (INN)[4]
Hypertonalum®
Proglicem®
(Antihypertonikum)



Piroxicam (INN)[5]
Felden®
(Antiphlogistikum)

---

3) H.Hellmann und K.Teichmann , Chem. Ber. 91, 3432 (1958)

4) G.Ehrhart und H.Ruschig, Arzneimittel, Bd.2, 2.Aufl., S.280, Verlag Chemie (Weinheim) 1972

5) E.Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 4.Aufl., S.184, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1981

Für diese Arbeit ergab sich daher folgende Zielsetzung:

- Die Darstellung von Modellsubstanzen, aus denen Carbenium-Iminium-Ionen entstehen und in einer intramolekularen Mannichreaktion mit sulfonylaktivierten NH- und CH-aciden Gruppen reagieren können.

- Der Einsatz dieser Modellverbindungen in die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung sowie die Isolierung und Identifizierung der Reaktionsprodukte.

- Eine Beurteilung des Reaktionsablaufes mit einer Entscheidung darüber, ob ein Nachbargruppeneffekt vorliegt.

2. Mechanismus der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung und Wahl der Modellsubstanzen

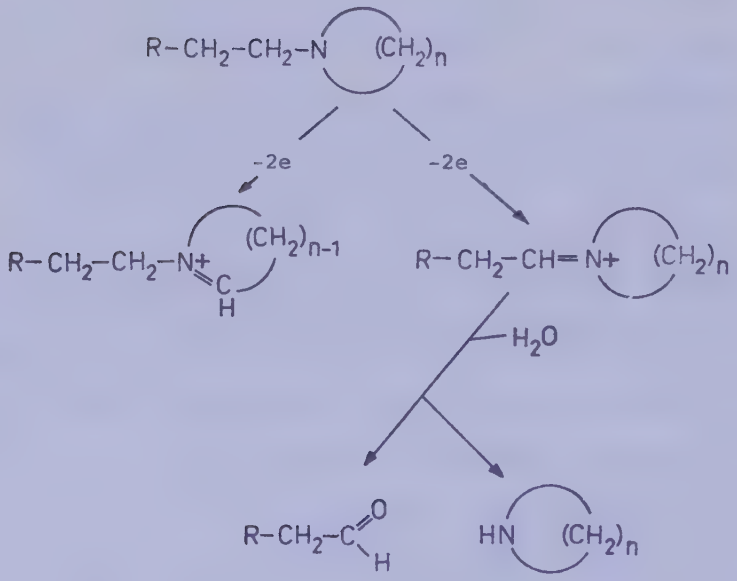
2.1. EINFLUßFAKTOREN DER REAKTION

Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung wurden von Möhrle und Mitarbeitern zahlreiche nucleophile Gruppen im Hinblick auf einen möglichen Nachbargruppeneffekt untersucht. So erfolgte beispielsweise der Einsatz folgender Substanzen bei Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen: Aminoalkohole, Aminophenole, aliphatische und araliphatische Diamine[1,2], o-Phenylendiamine, o-Aminophenole, o-Aminobenzylamine und o-Aminoacetophenone[7,8,9,10], Amine mit N-funktionellen Carbonsäuregruppen[11], aromatischen Carbonsäure- und Carbonsäureesterfunktionen[6], Amine mit Oxim- und Hydroxylaminnachbargruppen[12,13], weiterhin Aminoxide, Urethan- und Harnstoffderivate[14].

---

6) M.Busch, Dissertation Düsseldorf 1979
7) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 381 (1978)
8) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 672 (1978)
9) J.Gerloff, Dissertation Berlin 1975
10) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 219 (1979)
11) H.Möhrle und H.J.Hemmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 200 (1977)
12) H.Möhrle und R.Engelsing, Chem. Ber. 106, 1172 (1973)
13) P.Müller, Dissertation Düsseldorf 1979
14) G.Tröster, Dissertation Düsseldorf 1980

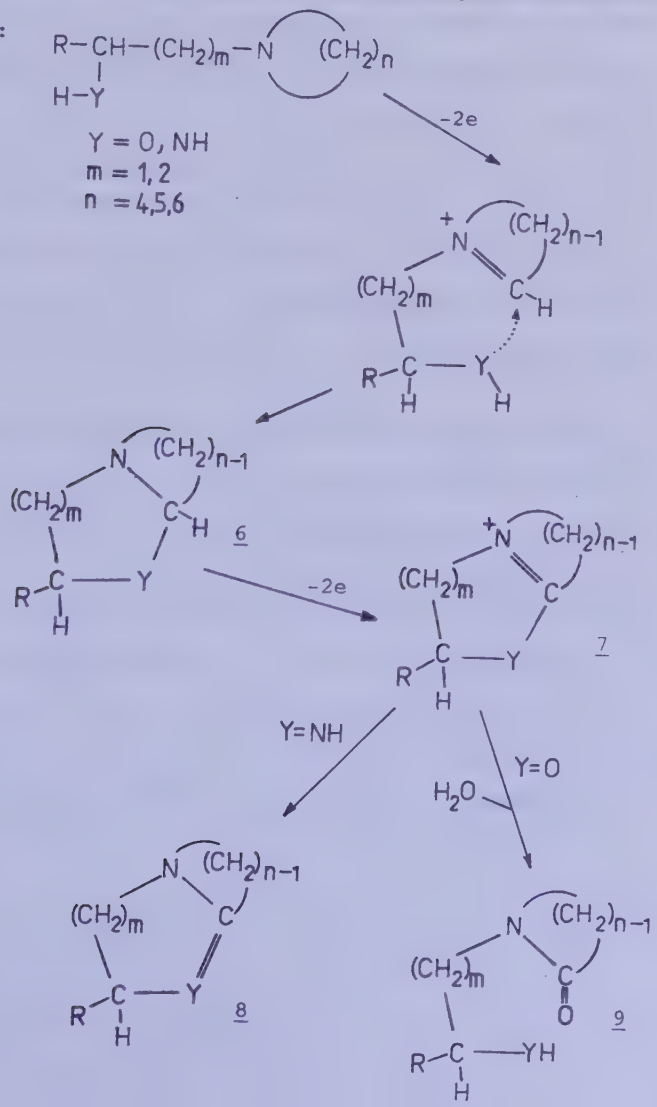
Grundsätzlich kann die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung cyclischer tertiärer Amine in zwei Richtungen verlaufen:



Entweder es kommt zu einem cyclischen Iminiumderivat oder eine exocyclische Iminiumverbindung entsteht. Letztere wird leicht durch Hydrolyse in ein sekundäres Amin und einen Aldehyd aufgespalten[15]. Ohne Beteiligung einer Nach-

15) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 23 (1966)

bargruppe und bei Vorliegen gleicher sterischer Bedingungen unterliegt die Wahrscheinlichkeit für beide Richtungen der Reaktion statistischen Prinzipien. Die Umsetzung zur cyclischen Iminiumverbindung wird jedoch häufig bevorzugt, sobald sich eine nucleophile Nachbargruppe im Molekül befindet:



Die Nachbargruppe muß so angeordnet sein, daß sich ihr nucleophiles Zentrum mit der cyclischen Iminiumverbindung unter Ausbildung eines fünf- bis sechsgliederigen neuen Ringsystems in einer intramolekularen Mannichreaktion umsetzen kann. Diese cyclisierte Verbindung 6 kann erneut dehydriert werden, wenn das freie Elektronenpaar am tertiären Stickstoff und der zu eliminierende Wasserstoff in trans-Stellung zueinander stehen können. Damit sind die Bedingungen für das stereoelektronische Prinzip bei Dehydrierungen mit dem Quecksilber(II)-EDTA-Komplex erfüllt. Es kann sein, daß dieser Zustand auch erst bei der Anlagerung an das zu dehydrierende Molekül erreicht wird.
Die neu entstandene Iminiumverbindung 7 besitzt zwei Möglichkeiten zur Stabilisierung:

- Durch Protonenabspaltung können ungesättigte cyclische Derivate entstehen. Dies ist z.B. für Y=NH der Fall[16,17], wobei die anellierten Amidine 8 resultieren.
- Durch Hydrolyse erfolgt eine Ringöffnung, die zu den entsprechenden Lactamen mit den ursprünglichen Nachbargruppen führt, was z.B. für Y=O realisiert ist.

---

16) H.Möhrle und H.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 541 (1973)

17) H.Möhrle und S.Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 209 (1973)

Untersuchungen haben ergeben, daß beide Stabilisierungsmöglichkeiten als Konkurrenzreaktionen vorkommen können[17].

Neben der Stellung der Nachbargruppe sind deren Eigenschaften für den Ablauf der Dehydrierung entscheidend. Mit zunehmender Nucleophilie steigt erfahrungsgemäß die Ausbeute an dehydrierten Produkten an.

Auf die Art der entstehenden Dehydrierungsprodukte können die Substituenten der Nachbargruppe großen Einfluß ausüben. Je leichter diese abspaltbar sind, desto eher findet eine intramolekulare Stabilisierung zum "neutralen" Bicyclus statt. Sind diese Substituenten hingegen schwierig zu eliminieren, so ist die Hydrolyse der bicyclischen Iminiumverbindung begünstigt. Man kann dann in der Regel die entsprechenden Lactame isolieren.

Außer diesen Faktoren, welche die nucleophile Nachbargruppe betreffen, wird der Verlauf der Dehydrierung in erheblichem Maße von den basischen Eigenschaften und der Ringgröße des tertiären Amins bestimmt. Eine Dehydrierung kann nur dann ablaufen, wenn das Elektronenpaar des tertiären Aminstickstoffes frei ist. Wird es durch Salzbildung gebunden, so kann dies zu einer drastischen Verminderung der Ausbeuten führen[18]. Dies wird bestätigt durch das Versagen der Dehydrierung bei N-Oxiden von Aminoalkoholen, die sonst mit Quecksilber(II)-EDTA Lactame ergaben[2].

Die Basizität des tertiären Amins kann durch eine para-ständige Nitrogruppe herabgesetzt werden. Dies hat ebenfalls

---

18) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 101 (1965)

ein Absinken der Ausbeute zur Folge[6].

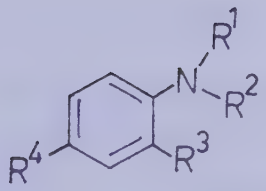
Die Ringgröße des tertiären Amins kann bedeutungsvoll werden, wenn dadurch die Bedingungen des stereoelektronischen Prinzips für Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-EDTA nicht erfüllt werden. Bei kondensierten Systemen, die aus kleineren Ringen (z.B. Fünfringen) bestehen, kann der Fall eintreten, daß im bicyclischen Übergangszustand das freie Elektronenpaar des Stickstoffs und der zu eliminierende Wasserstoff nicht in trans-Stellung zueinander gelangen können. Dann ist aber keine weitere Dehydrierung des bicyclischen Produktes zu erwarten.

2.2. MODELLSUBSTANZEN

In bezug auf die einzusetzenden Substanzen waren einige Punkte besonders zu beachten:

- Die Stellung der nucleophilen Nachbargruppe sollte so gewählt werden, daß ein fünf- oder sechsgliederiges Zwischenprodukt entstehen konnte.
- Um exocyclische Dehydrierungen zu vermeiden, boten sich vorwiegend aromatische tertiäre Amine an.
- Es sollten Sulfonamidfunktionen mit unterschiedlicher Nucleophilie verwendet und hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber verschiedenen cyclischen und ringoffenen tertiären Aminen geprüft werden.

Deshalb wurden folgende Modellsubstanzen für die Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-EDTA gewählt:



$R^1, R^2 =$	$R^3 =$	$R^4 =$
-Alkyl	$-SO_2NH_2$ (Subst. 10 - 20)	$-H$; $-NO_2$
	$-SO_2-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2$ (Subst. 21 - 24)	
	$-NH-SO_2-C_6H_4-CH_3$ (Subst. 25, 26)	
	$-SO_2-CH_3$ (Subst. 27, 28)	

Aromatische cyclische (R^1-R^2) oder offenkettige Amine mit unterschiedlicher Basizität (R^4) und o-ständigen Nachbargruppen, die NH-acide Eigenschaften aufweisen - wie Sulfonamid-, Sulfonylharnstoff- und Tosylamino-Funktionen - oder CH-aciden Charakter zeigen, wie die Methylsulfon-Derivate.

3. Nitrobenzolsulfonamide

Aromatische Aminogruppen sind schwächer basisch als die entsprechenden aliphatischen Funktionen. Trotzdem stellte man bei der Dehydrierung von o-Amino-benzylaminen und aromatischen primär tertiären Diaminen einen Nachbargruppeneffekt fest[7,8]. Die weitere Herabsetzung der Basizität durch Nitrogruppen als Substituenten am Aromaten führte teilweise zu beträchtlicher Verringerung der Ausbeute an dehydrierten Produkten[6], nicht jedoch zu einer Verhinderung der Nachbargruppenbeteiligung. Ebenfalls eine starke Verminderung der Basizität lag bei den o-(tert. Amino)-benzamiden vor. Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung dieser Substanzen lieferte unter Nachbargruppenbeteiligung die entsprechenden Chinazolinone[19].

Die Durchführung üblicher Mannichreaktionen mit Carbonamiden und Sulfonamiden hatte N-monoaminomethylierte Amide ergeben, die leicht in ihre Komponenten aufgespalten wurden, z.B. durch kalte verdünnte Säuren[20].

Nun sollten mit Sulfonamidfunktionen intramolekulare

---

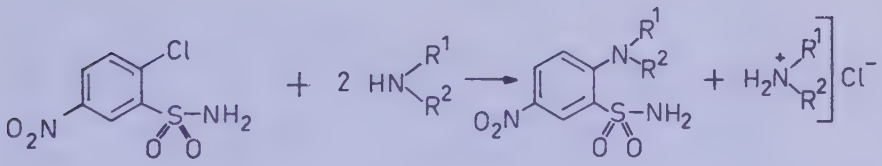
19) H.J.Hemmerling, Dissertation FU Berlin 1975

20) H.Hellmann und G.Opitz, α-Aminoalkylierungen, S. 67, Verlag Chemie, Weinheim 1960

Mannichreaktionen durch Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von Aminen versucht werden. Dabei war auch festzustellen, ob eine zur tertiären Aminogruppe para-ständige Nitrogruppe die Reaktion nur in quantitativer Hinsicht beeinflußt oder diese sogar verhindert. Da die Darstellung der nicht nitrierten Benzolsulfonamide über die entsprechenden Nitroverbindungen erfolgte und relativ aufwendig war, wurden in den meisten Versuchen Nitroderivate als Modellsubstanzen verwendet.

3.1. DARSTELLUNG

Die Ausgangsverbindungen für die Dehydrierungen wurden aus 6-Chlor-3-nitro-benzolsulfonsäureamid hergestellt:



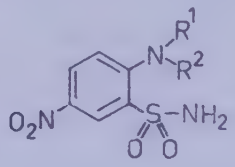
Die meisten der Substanzen waren noch nicht beschrieben, weshalb bei der Herstellung analog zu der von Verbindungen mit ähnlicher Struktur verfahren wurde[21].

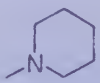
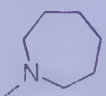
---

21) J.D.Loudon und N.Shulman, J. Chem. Soc. 1938, 1618

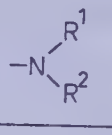
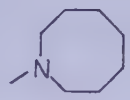
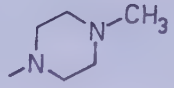
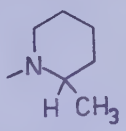
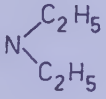
Man erhitzte die chlorsubstituierte Ausgangsverbindung mit der vierfachen molaren Menge des sekundären Amins, arbeitete auf und kristallisierte zuletzt aus wäßrigem Ethanol um. Auf diese Weise erhielt man gelbe, gut kristallisierende Substanzen:

Tab. 2: Nitrobenzolsulfonamide



Subst. Nr.		Ausbeute	Schmp.[°C]
10		77 %	215
11		84 %	125
12		75 %	112

Tab. 2: Nitrobenzolsulfonamide (Fortsetzung)

Subst. Nr.		Aus-beute	Schmp. [°C]
13		73 %	111
14		82 %	200
15		81 %	158
16		89 %	171 173-175 22)
17		77 %	126

22) R.A.Abramovitch, T.Chellathurai, W.D.Holcomb, I.T. McMaster und D.P.Vanderpool, J. Org. Chem. 42, 2920 (1977)

In bezug auf die Art der tertiären Aminfunktion sind drei Substanzgruppen zu unterscheiden:

- Substanzen mit cyclischer tertiärer Aminfunktion, die nicht alkyliert ist: 10, 11, 12, 13.
- Stoffe, deren cyclische Aminkomponente zusätzlich eine Methylgruppe enthält: 14 und 15.
- Verbindungen, deren tertiärer Aminanteil keine Ringform aufweist: 16 und 17.

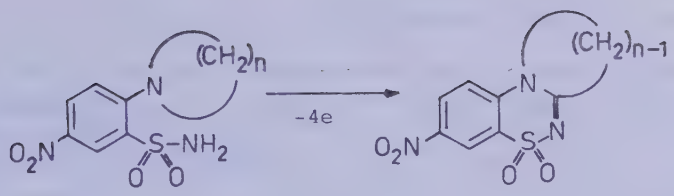
3.2. DEHYDRIERUNG CYCLISCHER TERTIÄRER AMINOGRUPPEN OHNE RINGALKYLSUBSTITUENTEN

Die Dehydrierungen wurden unter Standardbedingungen im siedenden Wasserbad durchgeführt[23]. Man setzte 8 Oxidationsäquivalente Quecksilber(II)-EDTA ein, das aus Dinatriumethylendiamintetraacetat und gelbem Quecksilber(II)-oxid gewonnen werden konnte. In der Regel wurde in 50proz. ethanolischer Lösung gearbeitet und so lange dehydriert, bis die Ausgangssubstanz dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. Die Bestimmung der Quecksilberabscheidung erfolgte rhodanometrisch[24].

---

23) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 295 (1969)

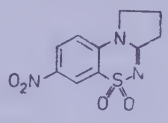
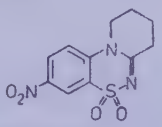
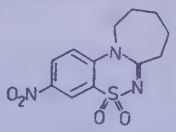
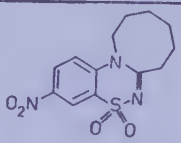
24) Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe (1926)



n = 4,5,6,7

Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung dieser Gruppe von cyclischen tertiären Aminen führte zu den in Tab. 3 aufgeführten Benzothiadiazinderivaten und somit zu Verbindungen mit Sulfonylamidinstruktur. Nach einstündiger Reaktionszeit war DC-Untersuchungen zufolge ein großer Teil der jeweiligen Ausgangssubstanz noch nicht umgesetzt. Daher mußten im Unterschied zu den entsprechenden Carbonamiden[19] bei der Dehydrierung des Piperidin- und des Hexamethyleniminderivates die Reaktionszeiten auf 3 Stunden verlängert werden, bis sich die Ausgangssubstanz nicht mehr nachweisen ließ. Aus dem Ansatz der Pyrrolidinverbindung wurden trotz dieser langen Reaktionszeit noch 82 Prozent und aus demjenigen der Heptamethyleniminverbindung noch 76 Prozent der Ausgangsverbindung zurückgewonnen. In den zunächst gelb gefärbten Ansätzen konnte nach ca. 10 Minuten die erste Abscheidung von elementarem Quecksilber festgestellt werden. Aus den am Ende der Reaktion schwarzbraunen Ansätzen wurden folgende Substanzen isoliert:

Tab. 3: Dehydrierungsprodukte

Nr.	Formel	Aus-beute	Schmp. [°C]	Hg-Absch. (bez.auf 4 Ox.Äq.)
29		5 %	22o 22o[25]	46 %
3o		45 %	271 267-268[26] 272[27]	99 %
31		52 %	191 194[27]	110 %
32		19 %	140	78 %

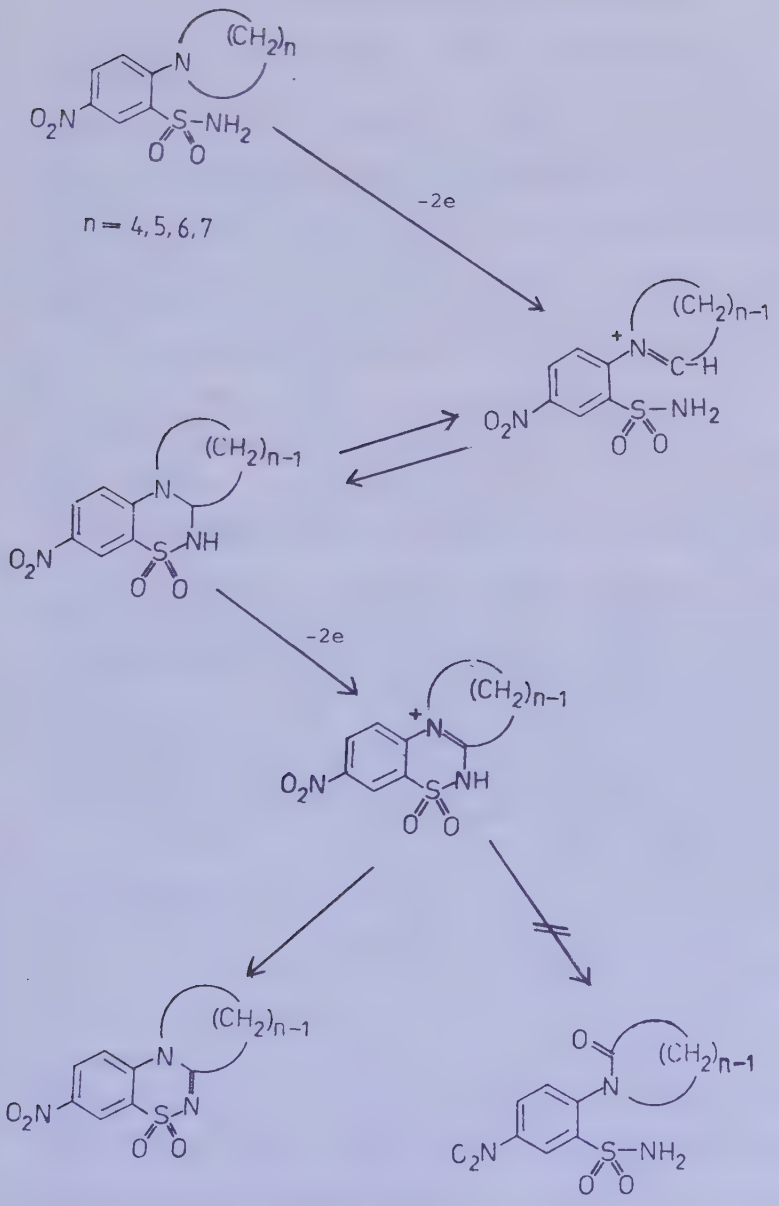
Auf Grund dieser Ergebnisse konnte der folgende Mechanismus für die durchgeführten Versuche als gesichert gelten:

---

25) R.Cameroni, V.Ferioli und M.T.Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27 (7), 574 (1972)

26) R.Cameroni, V.Ferioli und M.T.Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27 (8), 670 (1972)

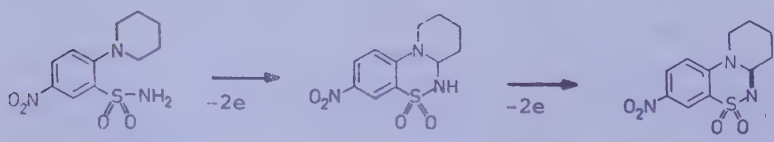
27) J.Martin, O.Meth-Cohn und H.Suschitzky, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 21, 2451 (1974)


n = 4, 5, 6, 7
-2e
-2e

3.2.1. Nachweis von postulierten Zwischenprodukten

Im Verlaufe der Dehydrierungen konnte das jeweilige doppelt dehydrierte Produkt schon kurz nach Reaktionsbeginn auf den Dünnschichtchromatogrammen erkannt werden. Dabei fiel ein gelber Fleck auf, der bald nach Beginn der Reaktion zu sehen und gegen Ende der Reaktion wieder verschwunden war. Die R_f-Werte dieser Flecken lagen zwischen denen der jeweiligen Ausgangsverbindung und denjenigen der isolierten, zweifach dehydrierten Produkte, was einen weiteren Hinweis auf ein mögliches Zwischenprodukt ergab. Allerdings waren bei Dehydrierungen mit Verbindungen ähnlicher Struktur[7,10] keine Zwischenprodukte aus Zweistufenreaktionen isoliert worden. Das Auffinden einer durch Entzug von 2 Elektronen entstandenen Zwischenverbindung würde bedeuten, daß bei diesen Substanzen die erste Dehydrierung schneller als die zweite abläuft. Um diese Frage zu klären, sollte diese auf den DC-Platten zwischendurch auftauchende Substanz isoliert und charakterisiert werden.

Daher wurde ein Dehydrierungsansatz mit 11 nach einer Stunde abgebrochen und aufgearbeitet:



11 33 30

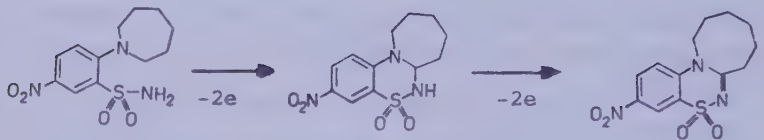
Tab. 4: Isolierte Produkte bei der einstündigen Dehydrierung von 11

Isolierte Substanz	Ausbeute	Schmp. [°C]	Hg-Absch.
11 (Ausgangssubstanz)	67 %	125	34 % d.Th. bez. auf 4 Ox.Äq.
33	3 %	159 192[27)]	
30	20 %	271	

Die Abtrennung von 33 durch Ausschütteln bei verschiedenen pH-Werten gelang nicht, denn es wurden Gemische aus 33 und 11 erhalten. Jedoch führte die säulenchromatographische Trennung mit Kieselgel als Sorbens und einem Gemisch aus Chloroform und Essigsäureethylester (80/20) als Fließmittel zum Erfolg. Die erhaltene neue Substanz konnte durch spektroskopische Methoden zweifelsfrei als 33 identifiziert werden.

Ohne den Aufwand einer säulenchromatographischen Trennung wurde bei der Dehydrierung von 12 das entsprechende Sulfonylaminal erhalten. DC-Untersuchungen zufolge war nach einer Reaktionszeit von 2,5 Stunden die Ausgangssubstanz 11 nur noch in Spuren vorhanden, während die potentielle Zwischenverbindung noch wesentlich deutlicher zu erkennen

war. Daher wurde die Reaktion nach 2,5 Stunden abgebrochen:



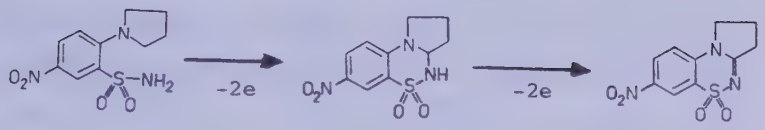
12 34 31

Tab. 5: Dehydrierungsprodukte aus 12 bei einer Reaktionszeit von 2,5 Stunden

Isolierte Substanz	Ausbeute	Schmp. [°C]	Hg-Absch.
12 (Ausgangssubstanz)	-	112	105 % d.Th. bez. auf 4 Ox.Äq.
34	8 %	179 180[27)]	
31	50 %	191	

Bei der Dehydrierung des Pyrrolidinderivates 10 war das durch Entzug von nur 2 Elektronen entstandene Produkt bloß in Spuren vorhanden. Der Nachweis erfolgte dünn-

schichtchromatographisch.



10 35 29

Als Vergleichssubstanz wurde 35 aufgetragen, das aus 29 durch Reduktion mit Natriumborhydrid hergestellt war. Die Reaktionszeit der Dehydrierung betrug 3 Stunden.

Mit der Isolierung dieser cyclisierten, durch Entzug von 2 Elektronen entstandenen Zwischenprodukte aus einer Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung, die unter Entzug von insgesamt 4 Elektronen verlief, war eine unerwartete zusätzliche Bestätigung für den Mechanismus einer Zweistufendehydrierung mit Nachbargruppenbeteiligung erbracht. Normalerweise gelang die Isolierung solcher Produkte nur, wenn keine zweite Dehydrierung erfolgte. Eine Ausnahme hiervon bildete lediglich die Dehydrierung einer Substanz, deren zweite Dehydrierung aus sterischen Gründen behindert war[28].

---

28) H.Möhrle und F.Specks, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 499 (1975)

3.2.2. Einsatz verschiedener Lösungsmittel bei der Dehydrierung des Pyrrolidinderivates 10

Die Dehydrierung von Pyrrolidinderivaten ergab erfahrungsgemäß stets geringere Ausbeuten an dehydrierten Produkten als diejenige der höheren Homologen. Ein Grund hierfür besteht darin, daß im Übergangszustand angulärer Wasserstoff und freies N-Elektronenpaar nicht genau transplanar zueinander stehen. Bei 10 sollte geprüft werden, ob die relativ schlechte Löslichkeit des Nitroderivates in Ethanol-Wasser-Gemischen als weitere Ursache für diese niedrigen Ausbeuten ausgeschaltet werden konnte, indem andere Lösungsmittel eingesetzt wurden. Frühere Versuche mit Anthranilsäurederivaten hatten ergeben, daß mit Gemischen aus Dimethylsulfoxid oder N-Methylacetamid und Wasser[6] zwar eine gesteigerte Umsetzung der Ausgangsverbindung zu erreichen war, Dehydrierungsprodukte jedoch nur in geringer Menge entstanden. Bei der Dehydrierung von 10 wurden folgende Ergebnisse erzielt:

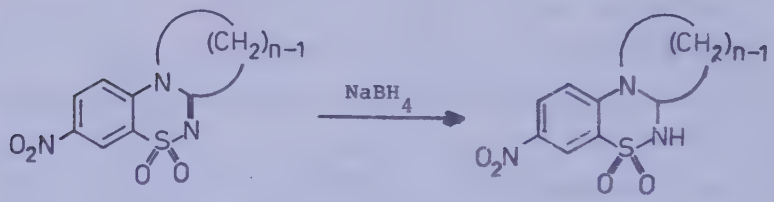
Tab. 6: Lösungsmitteleinfluß auf die Dehydrierung von 10

Lösungsmittel (50/50) Reaktionszeit t	Ausbeute an 29	Hg-Absch. (bez. auf 4 Ox.Äq.)	Rückgew. Ausg.Subst. 10
Ethanol/H_2O t = 3 h	5 %	46 %	82 %
N-Methylacetamid/H_2O t = 3 h	4 %	47 %	74 %
DMSO/H_2O t = 4,5 h	1,5 %	52 %	78 %

Die Reaktionen wurden im siedenden Wasserbad unter Zusatz von 8 Oxidationsäquivalenten Quecksilber(II)-EDTA durchgeführt. Die Ausgangsverbindung 1o wurde zum großen Teil zurückerhalten. Außer der dehydrierten Verbindung wurden keine Umsetzungsprodukte gefunden. Die Versuche zeigten, daß eine Optimierung der Ausbeuten durch den Ersatz von Ethanol als Lösungsmittel nicht zu erzielen war. Grundsätzlich höhere Ausbeuten schienen nur möglich, wenn durch Entfernung der Nitrogruppe sowohl die Basizität des tertiären Amins erhöht als auch die Löslichkeit der Substanz verbessert wurden (vgl. Kap. 4)

3.2.3. Reduktion der zweifach dehydrierten Produkte mit Natriumborhydrid

Während der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung traten als Zwischenprodukte die Sulfonylaminale 33, 34 und 35 auf. Diese Produkte wurden nun aus den entsprechenden, durch zweifache Dehydrierung entstandenen Sulfonylamidinen dargestellt, und zwar durch Reduktion mit Natriumborhydrid:



n = 4,5,6

Tab. 7: Hydrierungsprodukte

Endprodukt	Ausbeute
35 : n = 4	47 %
33 : n = 5	66 %
34 : n = 6	69 %

$NaBH_4$ ist als selektives Reduktionsmittel bekannt[29], und auch die Umsetzung von Acylamidinen zu Acylaminalen

29) W.Schenker, Angew.Chem. 73, 81 (1961)

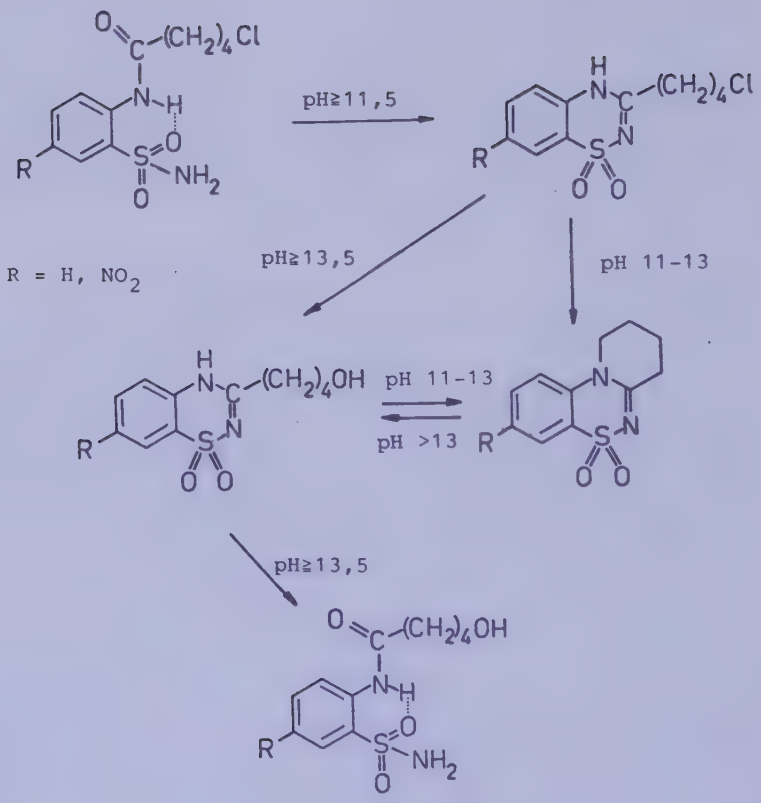
wurde bereits beschrieben[30]. Üblicherweise wurden bei diesen Versuchen alkoholische Lösungen verwendet. Wegen der schlechten Löslichkeit der Sulfonylamidine in diesem Medium wurde Acetonitril als Lösungsmittel eingesetzt. Durch Zusatz der zwölffachen molaren Menge an Natriumborhydrid wurde die Ausgangssubstanz vollständig umgesetzt. Eine Spaltung der C=N-Bindung, die bei der Hydrierung anderer Acylaminale in Anwesenheit von Platinoxid beobachtet wurde[30], trat nicht auf.

3.2.4. Hydrolysestabilität der dehydrierten Produkte

Cameroni und Mitarbeiter[31,32] hatten Sulfonylamidine durch Cyclisierung von 2-(δ-Chlor-valerianyl)-amino-benzolsulfonamid erhalten. Dabei beobachteten sie aber auch in Abhängigkeit vom pH-Wert eine Ringöffnung:

---

30) A.LeBerrc und C.Renault, Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 3139
31) R.Cameroni, G.Gamberini, V.Ferioli und M.T.Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27 (12), 1104 (1972)
32) R.Cameroni, V.Ferioli und M.T.Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 28 (8), 631 (1973)


pH≥11,5
pH≥13,5
pH 11-13
R = H, NO2
pH 11-13
pH >13
pH≥13,5

Die angegebenen pH-Werte wurden für R=H ermittelt, während für $R=NO_2$ um eine Einheit niedrigere pH-Werte gelten. Durch solche Cyclisierungen wurden unter anderem das Piperidinderivat 30 sowie das Pyrrolidinderivat 29 hergestellt. Die Darstellung von Substanzen mit cyclischen Aminen, die mehr als sechs Glieder enthalten, ist nach dieser Methode nicht beschrieben. Daher dürfte die unter milderen Bedingungen ablaufende Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung einen größeren Anwendungsbereich aufweisen, was sich z.B. in der Herstellung von 31 und 32 zeigt.

Im Zusammenhang mit den beschriebenen Ringöffnungen in stark alkalischem Milieu wurden die durch Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung erhaltenen Sulfonylaminale und Sulfonylamidine daraufhin geprüft, ob sie sich auch in schwächer basischem Medium oder im Sauren bei zusätzlicher thermischer Belastung zu Nebenprodukten umsetzen. Das Sulfonylmidin 30 wurde nach einstündigem Erhitzen (80°C) seiner ethanolischen Lösung bei pH 10 zu 75 Prozent, nach einstündigem Erhitzen (80°C) bei pH 2-3 zu 80 Prozent unverändert zurückgewonnen. Bei gleicher Behandlung ließ sich das Sulfonylaminal 34 aus saurem Milieu zu 80 Prozent, aus alkalischem Medium zu 70 Prozent wiedergewinnen.

Die Darstellung von cyclisierten Sulfonylamidinen erfolgte auch aus Arylsulfonylaziden mit entsprechenden cyclischen

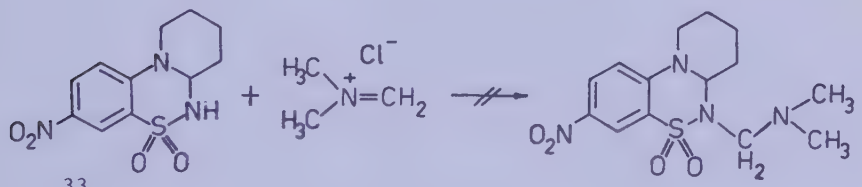
Aminen als o-Substituenten[27,33] durch thermischen Abbau dieser Substanzen in Chlorbenzol oder DMSO. Auf diese Weise wurden die Sulfonylamidine 30 und 31 hergestellt, nicht jedoch 29. Die Gewinnung der entsprechenden Sulfonylaminale war grundsätzlich möglich, wobei allerdings bei 35 sehr viele Nebenprodukte auftraten, teilweise in größeren Mengen als 35 selbst. Als weiterer Nachteil dieser Methode kommt die schlechte Stabilität der Sulfonylazide hinzu.

---

33) J.Martin, O.Meth-Cohn und H.Suschitzky, J. Chem. Soc. D 20, 1319 (1971)

3.2.5.2. Aminoalkylierungsversuche

In üblichen Aminoalkylierungsversuchen mit Sulfonamiden[1] waren immer nur N-Monoaminomethylsulfonamide entstanden, in keinem Fall disubstituierte Produkte. Die bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung erhaltenen Sulfonylaminale stellten zu jenen Substanzen analoge Verbindungen dar, bei denen auch die Möglichkeit einer üblichen Aminoalkylierung geprüft werden sollte.
N,N-Dimethyl-methyleniminiumchlorid hatte sich in vielen Fällen als besonders gut geeignetes Aminoalkylierungsreagens erwiesen[34]. Daher wurde versucht, es mit 33 umzusetzen.



33

Die Reaktion erfolgte in Acetonitril als Lösungsmittel. Die Versuche wurden - wie in der Literatur - bei sehr unterschiedlichen Reaktionszeiten (von 2 Minuten bis zu eini-

---

34) G.Kinast und L.F.Tietze, Angew. Chem. 88, 261 (1976)

gen Stunden) und Temperaturen (0° bis 80°) durchgeführt. Aus allen Ansätzen wurde 33 zu etwa 90 Prozent zurückerhalten. Damit war gezeigt, daß auch die durch Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung hergestellten Sulfonylaminale eine übliche Aminoalkylierung nicht eingehen und sich damit wie Verbindungen verhalten, welche bei Mannichreaktionen mit offenkettigem Substrat entstanden waren.

3.2.6. Spektroskopische Untersuchungen

Kernresonanz-Spektroskopie

Die Veränderungen am Molekül durch die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung lassen sich gut mittels der NMR-Spektren erkennen. Daher werden am Beispiel der Piperidinderivate die NMR-Spektren der erstmals dargestellten Ausgangssubstanz 11, des Sulfonylaminals 33 sowie des Sulfonylamidins 30 betrachtet und miteinander verglichen.

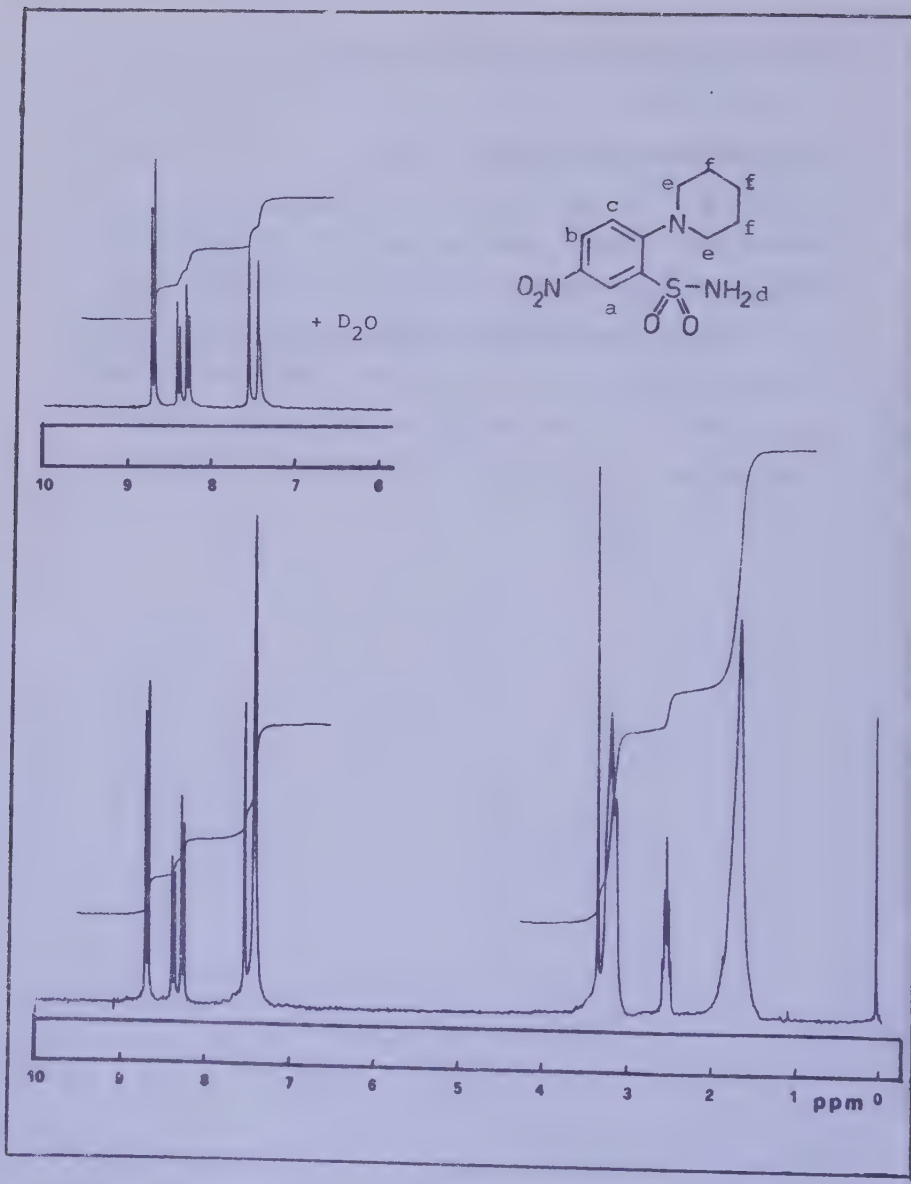


Abb. 1: ^{1}H-NMR-Spektrum von 11 in DMSO-d_6 (80 MHz)

Wichtigstes Merkmal des NMR-Spektrums von 11 ist - im Hinblick auf die vorgesehene Dehydrierung - die NH_2-Gruppe mit den durch D_2O austauschbaren Protonen H_d, deren Signal bei 7,4 ppm überlagert ist von einem aromatischen Proton. Bei tiefstem Feld (8,7 ppm) erscheint das aromatische Proton H_a, welches durch m-Kopplung mit H_b zu einem Dublett (J=3Hz) aufgespalten ist. Das Signal von H_b bei 8,3 ppm bildet ein Doppeldublett, bedingt durch die m-Kopplung mit H_a und die o-Kopplung mit H_c (J=9Hz). Das Signal von $H_c$bei 7,5 ppm überlagert dasjenige der beiden H_d und ist wegen der o-Kopplung mit H_b zu einem Dublett (J=9Hz) aufgespalten.

Die aliphatischen Protonen des Piperidinringes sind in zwei Gruppen einzuteilen: Vier dem N-Atom benachbarte Protonen H_e bilden ein Multiplett zwischen 3 und 3,25 ppm. Die restlichen sechs Protonen H_f erscheinen als Multiplett von 1,3 bis 2 ppm.

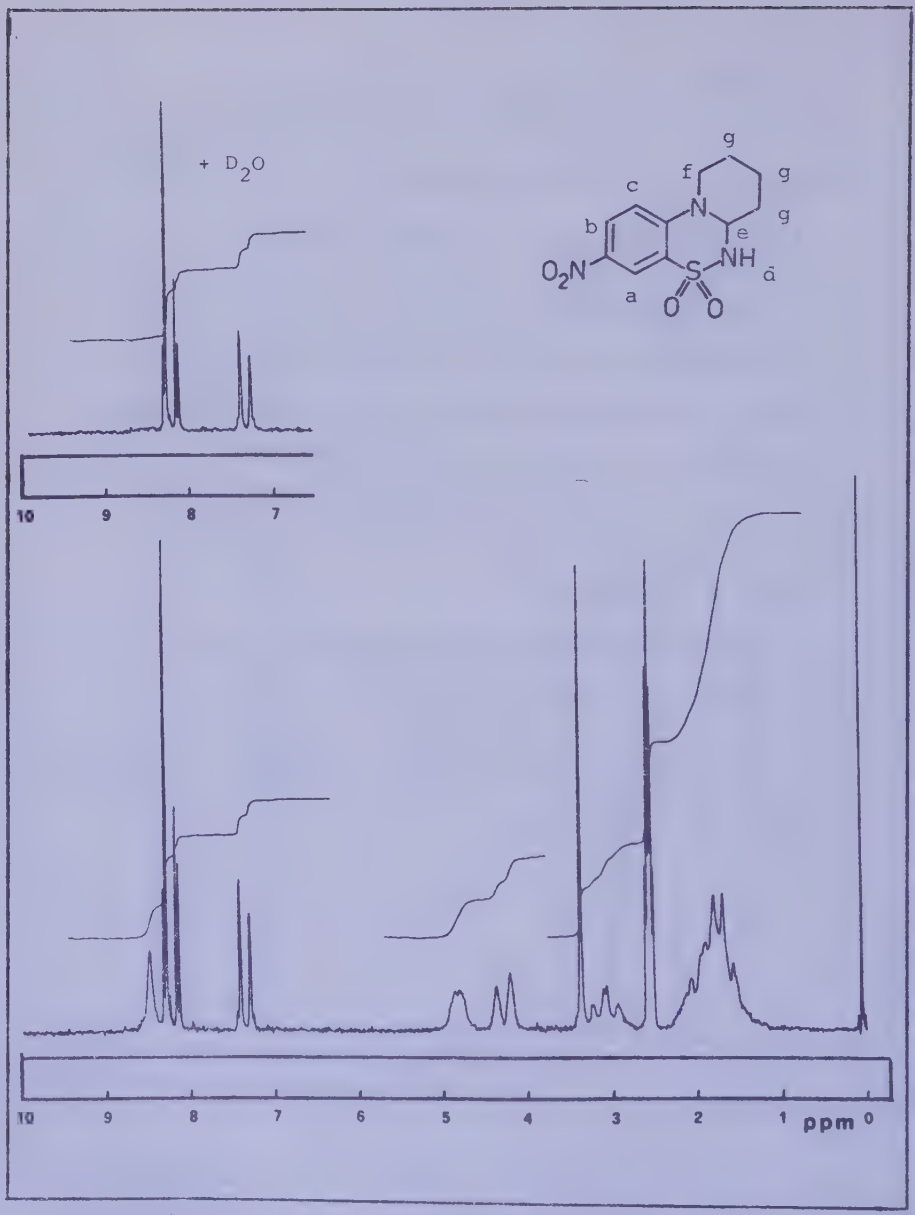
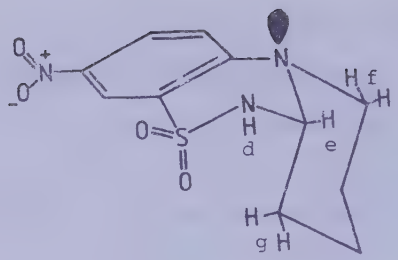


Abb. 2: ^{1}H-NMR-Spektrum von 33 in DMSO-d_6 (80 MHz)

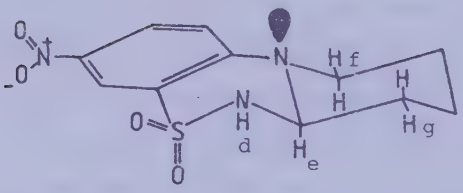
Das durch Dehydrierung aus 11 erhaltene 33 enthält nur noch ein Proton H_d der Sulfonamidgruppe, dessen Signal bei 8,4 ppm erscheint und damit um etwa 1 ppm nach tiefem Feld verschoben wurde. Das aromatische Proton H_a zeigt eine Veränderung um 0,5 ppm nach höherem Feld und überlagert sich von 8,0 bis 8,3 ppm mit dem Proton H_b. Bei 7,3 ppm tritt das Proton H_c in Resonanz.

Auffallend sind die unterschiedlichen Eigenschaften der Protonen in Nachbarschaft zum Stickstoff des Piperidinringes. Das Signal von H_e wird durch die benachbarten Sauerstoff- und Stickstoffatome weit nach tiefem Feld verschoben und liegt als Multiplett bei 4,75 ppm. Die beiden H_f sind nicht mehr äquivalent: Das äquatorial stehende Proton wird durch den Anisotropieeffekt des Stickstoffs um etwa 1 ppm tieffeldverschoben und tritt bei 4,2 ppm in Resonanz. Betrachtet man nur die groben Umrisse des Signales, so kann man eine geminale Kopplungskonstante von etwa 12,5 Hz erkennen. Das zweite H_f liegt als Multiplett bei 3 ppm. Die sechs restlichen aliphatischen Protonen H_g ergeben ein breites Multiplett, das wie bei 11 im Bereich von 1,2 bis 2,2 ppm liegt.

Eine Aussage über die Art der Verknüpfung der beiden Ringe am Zentrum der Dehydrierung erlaubt das Spektrum jedoch nicht.



cis-verknüpfte Form



trans-verknüpfte Form

Beide Formen ermöglichen zwischen H_e und den beiden benachbarten Protonen H_g gleichartige Kopplungen $^3J_{(axial-axial)}$ und $^3J_{(axial-äquatorial)}$. Kopplungen in der Größenordnung der Cyclohexanwerte[35] scheinen im Spektrum vorhanden zu sein, jedoch ist die Multiplizität der Signale nicht genau zu erkennen. So zeigt auch das Signal von H_e

---

42) M.Hesse, H.Meier und B.Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, S.160, Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1979)

keine klare Aufspaltung, jedoch sind auf Grund von Form und Breite des Signales die aufgeführten Kopplungen möglich. Die beiden zu H_e benachbarten H_g erscheinen mit den vier anderen H_g zusammen als Multiplett, bei welchem keine Zuordnung zu einzelnen Protonen möglich ist.

Die Anwendung von Verschiebungsreagentien erscheint nicht sinnvoll, da deren Angriffspunkt am Molekül nicht wie erforderlich festzulegen ist. Dies wurde bei analogen Verbindungen gezeigt[9].

Daher kann die vom Mechanismus der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung her wahrscheinlichere trans-Form durch das NMR-Spektrum nicht bewiesen werden. Allerdings ist auch auf Grund von Modellbetrachtungen die weniger gewinkelte Struktur der trans-Form begünstigt.

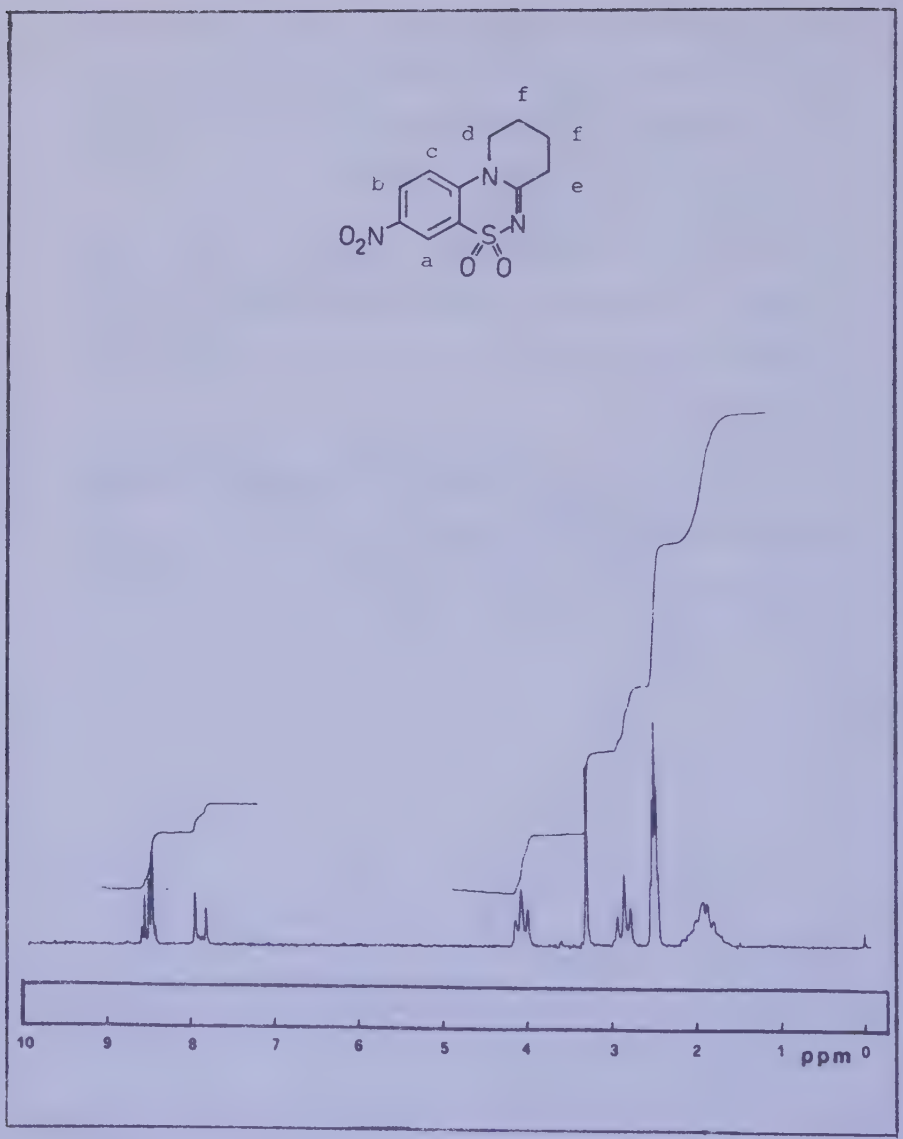


Abb. 3: ^{1}H-NMR-Spektrum von 30 in DMSO-d_6

Das NMR-Spektrum von 30 enthält keine mit D_2O austauschbaren Protonen. Im Vergleich zu 33 sind die aromatischen Protonen leicht paramagnetisch verschoben. Die Signale von H_a und H_b überlagern sich im Bereich von 8,4 bis 8,6 ppm, und H_c tritt bei 7,85 ppm in Resonanz.

Die beiden dem Piperidinstickstoff benachbarten Protonen H_d erscheinen bei 4,1 ppm als grobes Triplett, was durch Kopplung mit zwei benachbarten H_f erklärt wird. Bei 2,8 ppm liegt das Signal der beiden Protonen H_e, welches ebenfalls als grobes Triplett angesehen werden kann. Auch diese Aufspaltung kann durch die Kopplung mit zwei benachbarten H_f begründet werden. Die vier Protonen H_f bilden ein Multiplett zwischen 1,6 und 2,2 ppm und haben somit den Bereich ihrer Resonanz während der gesamten Dehydrierung kaum geändert.

IR-Spektren

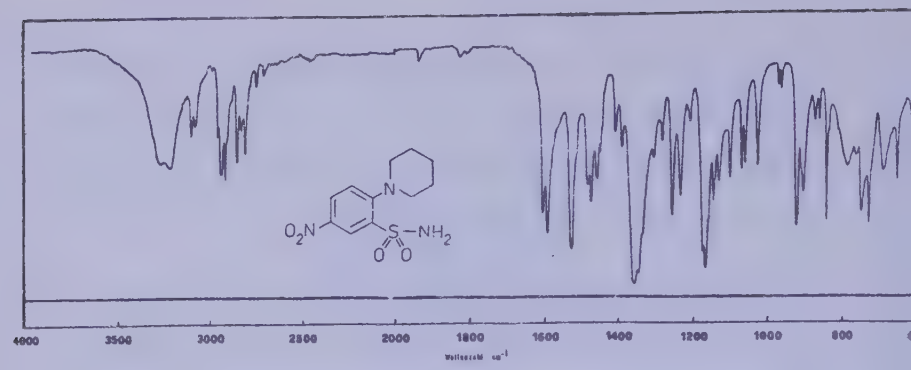


Abb.4: IR-Spektrum von 11 (KBr)

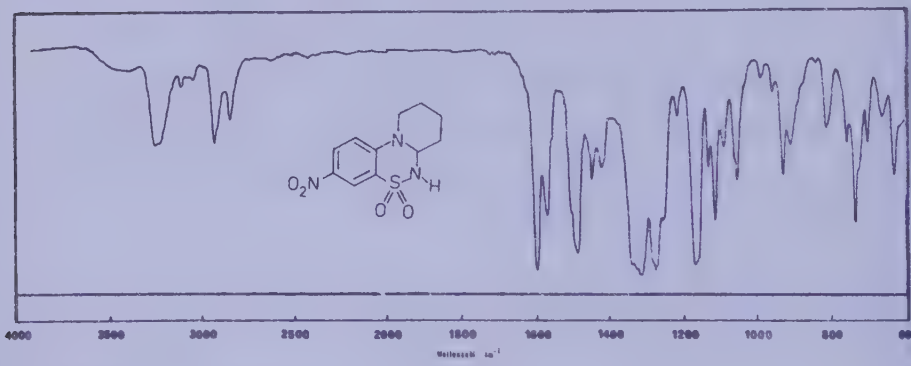


Abb. 5: IR-Spektrum von 33 (KBr)

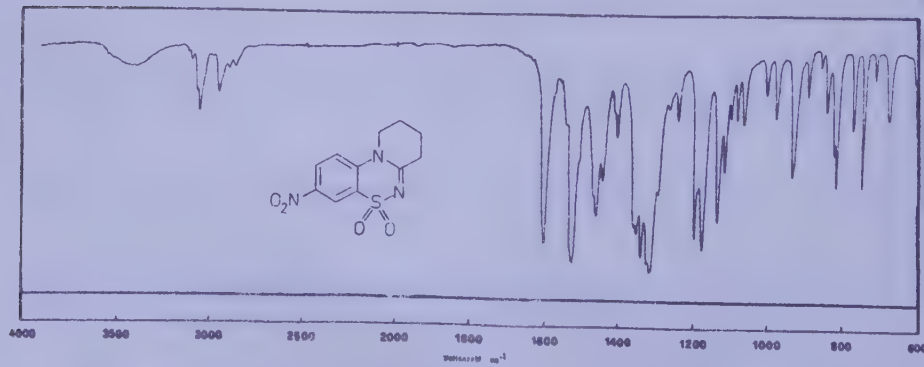


Abb. 6: IR-Spektrum von 30 (KBr)

Die Veränderungen der Molekülstruktur während der Dehydrierung lassen sich auch durch die IR-Spektren verfolgen. Sind im Spektrum von 11 deutlich N-H-Valenzschwingungen zwischen 3100 und 3350 cm^{-1} zu sehen, so sind diese im Spektrum von 33 schwächer und im Spektrum von 30 verschwunden.

Für die aromatische Nitrogruppe sind zwei Bereiche der Absorption zu erwarten: Asymmetrische Streckschwingungen von 1560 bis 1490 cm^{-1} sowie symmetrische Streckschwingungen zwischen 1360 und 1310 cm^{-1} [36]. In diesen Bereichen sind zwar Banden zu sehen, jedoch können diese nicht klar von anderen Schwingungen, z.B. von C-N- und Gerüstschwingungen sowie Valenzschwingungen des Aromaten[37], unterschieden werden. Auch die in den Bereichen 1365 - 1315 cm^{-1} und 1180 - 1150 cm^{-1} zu erwartenden Streckschwingungen der Sulfonamidgruppe sind nicht eindeutig von anderen Schwingungen zu trennen.

Aus dem Spektrum von 33 können keine Erkenntnisse über die Art der Ringverknüpfung gewonnen werden:

---

36) E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibl und W.Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, 2. Aufl., S. I 210, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1981

37) Ref. 35, S. 79

Nach Untersuchungen von Bohlmann[38] kann man bei Aminbicyclen mit Brückenstickstoff im IR-Spektrum Absorptionsbanden zwischen 2800 und 2700 cm^{-1} sehen. Voraussetzung dafür ist, daß mindestens zwei H-Atome an benachbarten Kohlenstoffatomen transplanar zum Elektronenpaar des Stickstoffs stehen. Wiewiorowski und Mitarbeiter[39] ergänzten frühere Versuche, indem sie den Bereich der sogenannten "Bohlmann-Banden" erweiterten sowie den Zusammenhang zwischen Zahl und Intensität der Banden und der Anzahl der transständigen Wasserstoffatome untersuchten. Eine solche trans-Stellung von zwei H-Atomen ist in der trans-Form von 33 möglich, jedoch ist der Bereich dieser "Bohlmann-Banden" völlig transparent. Deren Abwesenheit ist jedoch nicht beweisend für das Vorliegen der cis-Form, denn es wäre nur die Anwesenheit dieser Banden für die trans-Form beweisend. Beispielsweise führt schon eine Alkylierung der α-Kohlenstoffatome zum Verschwinden dieser Banden. Im Hinblick auf den Mechanismus der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung ist außerdem daran zu erinnern, daß eine trans-Anordnung erst im N-Mercurierungsprodukt vorliegen muß und Beispiele für die Umwandlung der cis- in die trans-Form bekannt sind[40].

---

38) F.Bohlmann, Chem. Ber. 91, 2157 (1958)

39) J.Skolik, P.J. Krüger und M.Wiewiorowski, Tetrahedron 24, 5439 (1968)

40) H.Möhrle, C.Karl und U.Scheidegger, Tetrahedron 24, 5439 (1968)

Massenspektren

Alle Massenspektren enthalten den erwarteten Molekülionenpeak der untersuchten Verbindung.

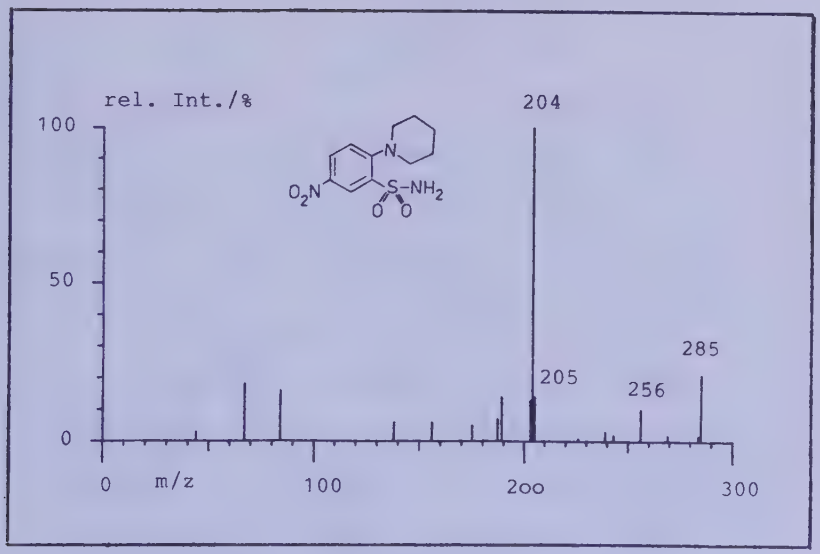
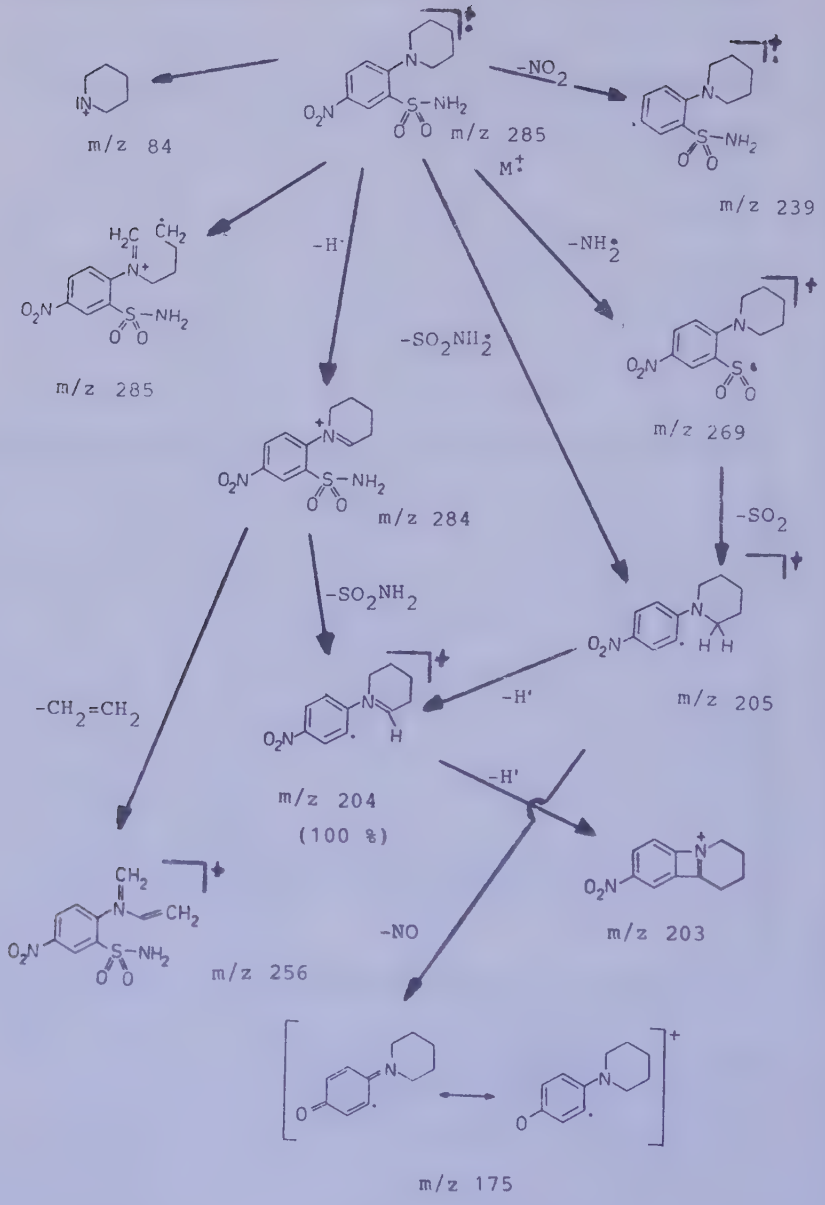


Abb. 7: Massenspektrum von 11

Fragmentierungsschema von 11:



Der Abbau erfolgt vor allem durch Abspaltung der Sulfonamidgruppe sowie durch Eliminierung eines Protons aus dem Piperidinring, was zum Basispeak M^{+}-81 führt. Insgesamt treten drei Abbauwege miteinander in Konkurrenz:

- Die Abspaltung der Sulfonamidgruppe, wobei auch zuerst die NH_2-Gruppe entfernt werden kann[41].
- Der Abbau oder die völlige Entfernung des Piperidinringes[42]. Der schrittweise Abbau zeigt sich im Verlust von Bruchstücken mit den Massenzahlen 28 und 29.
- Der Zerfall oder die Abspaltung der Nitrogruppe[43].

---

41) G.Spiteller und R.Kaschnitz, Monatsh. Chem. 94, 964 (1963)

42) G.Spiteller, Massenspektroskopische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S. 117, Verlag Chemie, Weinheim 1966

43) H.Kienitz, Massenspektrometrie, S. 476, Verlag Chemie, Weinheim 1968

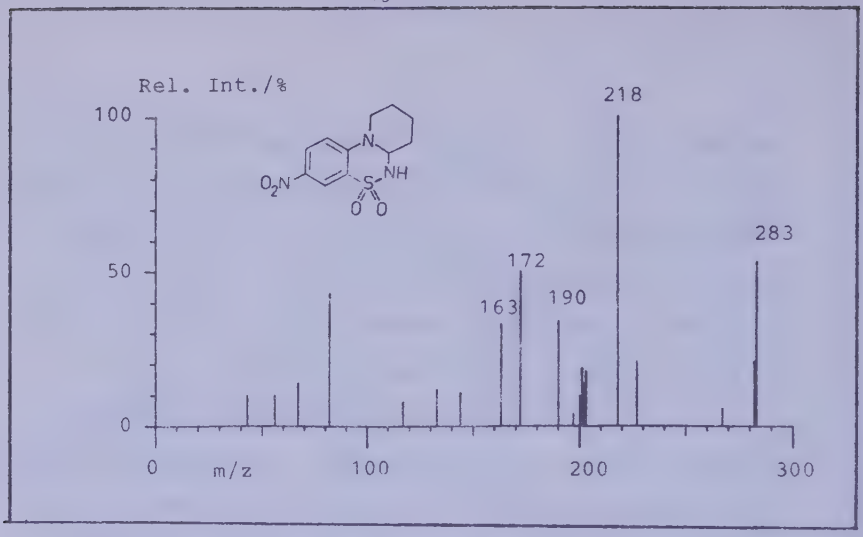
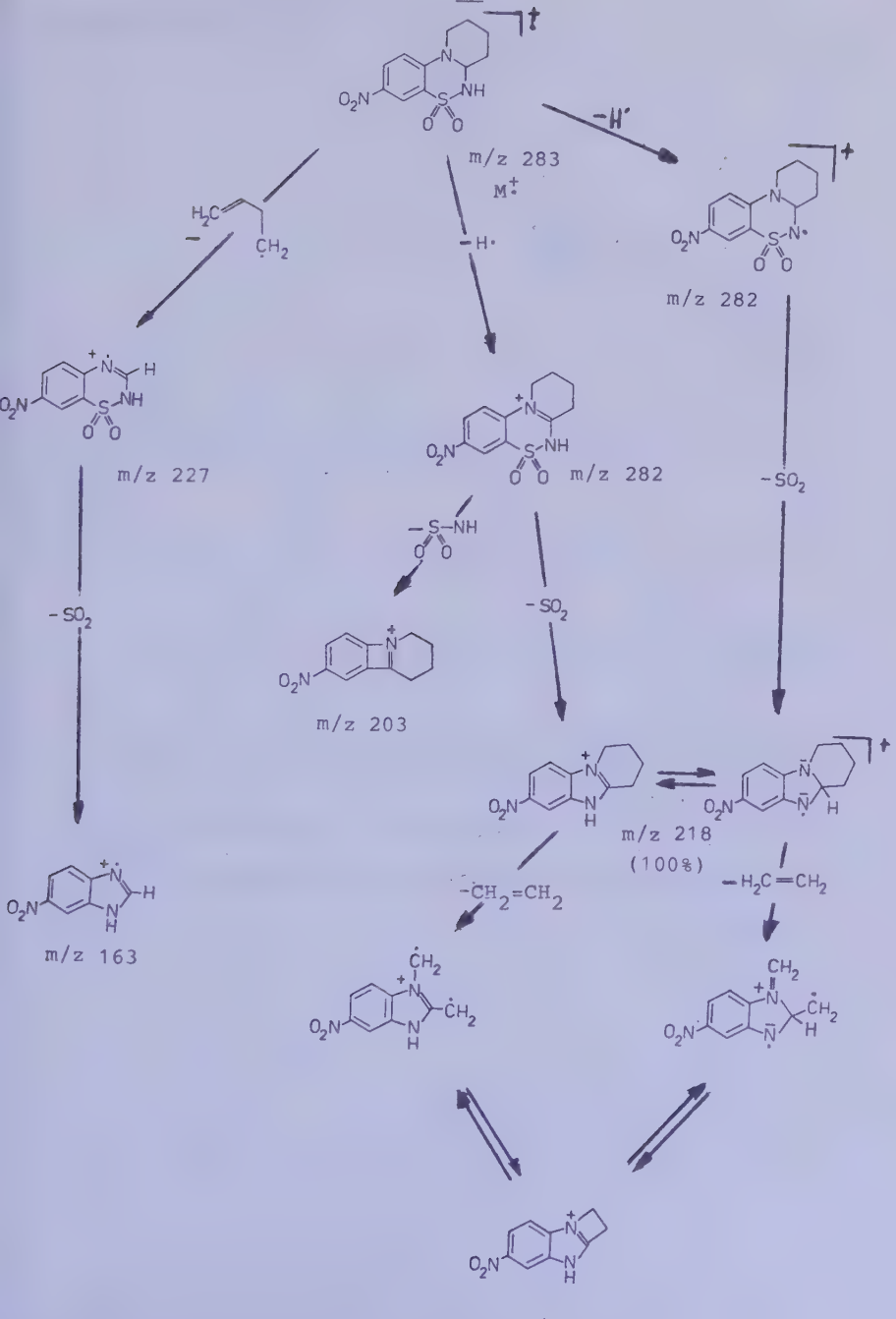


Abb. 8: Massenspektrum von 33

Der Molekülpeak von 33 besitzt eine sehr viel größere Intensität als derjenige von 11. Auch das durch Verlust von einem Wasserstoff des Piperidinringes entstehende Fragment M^+-1 ergibt ein starkes Signal. Wichtigster Unterschied zum Abbau von 11 ist die Abspaltung der SO_2-Gruppe[41]. Damit ergibt sich auf dem Hauptabbauweg das Signal des Bruchstückes M^+-65 : Daneben ist die Fragmentierung zunächst vom Abbau des Piperidinringes geprägt, während die Nitrogruppe erst später angegriffen wird:

Fragmentierungsschema von 33:



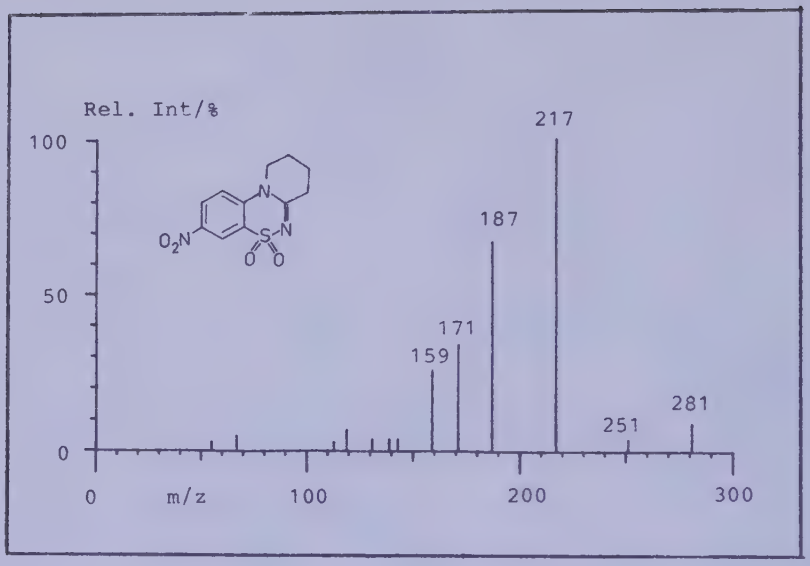
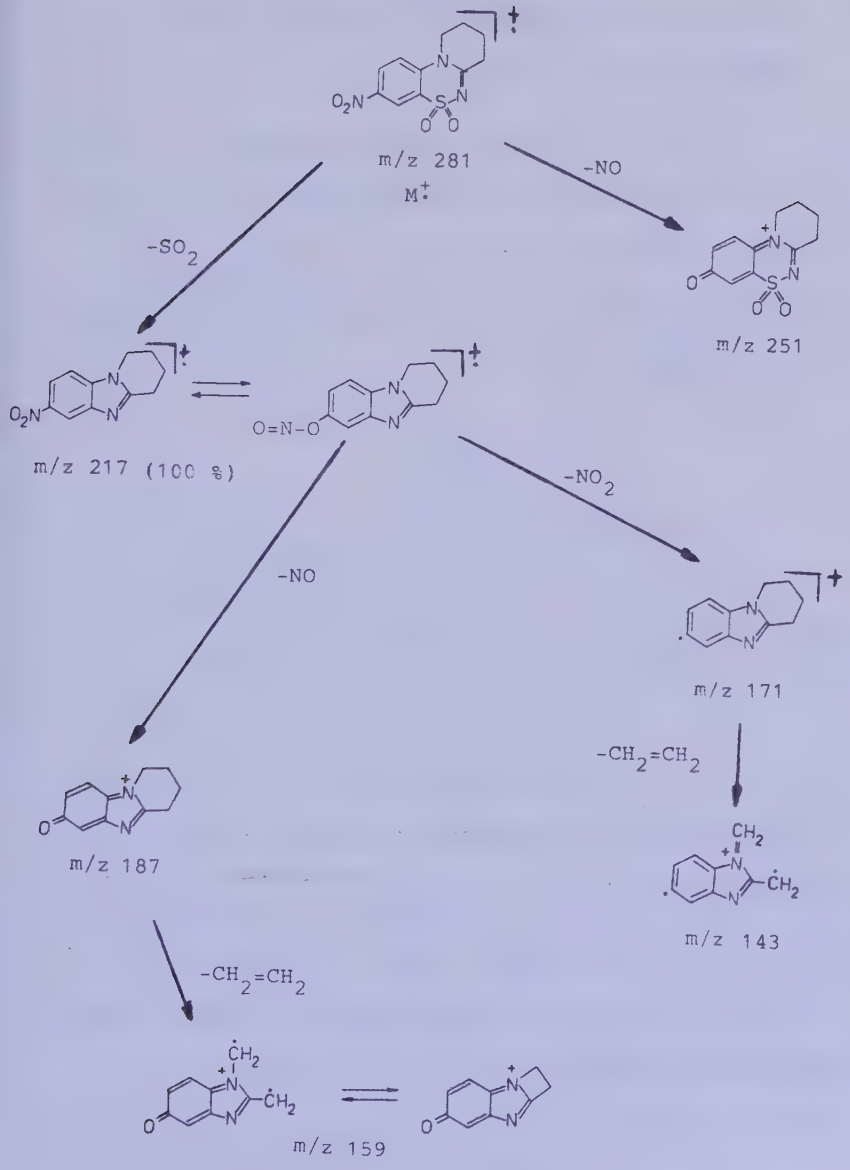


Abb. 9: Massenspektrum von 30

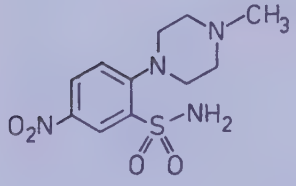
Ähnlich wie beim Zerfall von 11 entsteht auch bei 30 der Basispeak durch Herausspalten der SO_2-Gruppe. Während des Zerfalls der Nitrogruppe sind durch Abspaltung von NO-Bruchstücken relativ stabile Fragmente entstanden:

Fragmentierungsschema von 30:

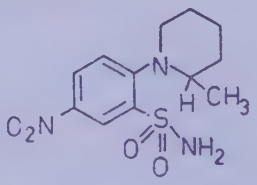


3.3. DEHYDRIERUNG VON METHYLSUBSTITUIERTEN CYCLISCHEN TERTIÄREN AMINFUNKTIONEN

Nachdem bewiesen war, daß die Sulfonamidgruppe bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung grundsätzlich einen Nachbargruppeneffekt zeigen kann, sollte untersucht werden, wie sich Veränderungen an der tertiären aromatischen Aminfunktion auf diese Reaktion auswirken. Hierfür wurden zwei Modellsubstanzen hergestellt:



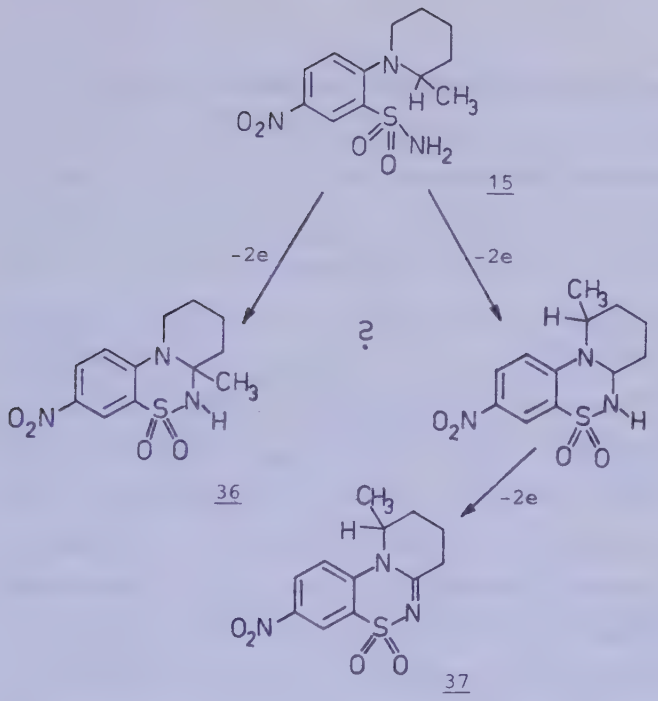
14



15

Mit 14 sollte geprüft werden, wie sich die Einführung eines zweiten basischen Zentrums, das im Prinzip für eine Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung ebenfalls einen Angriffspunkt bietet, im Reaktionsverlauf bemerkbar macht.

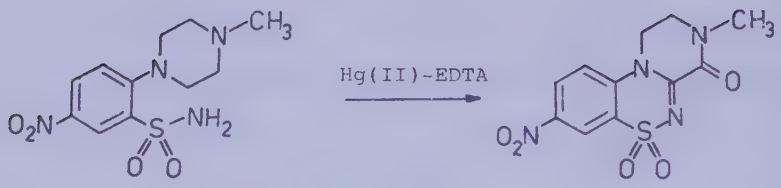
Für die Dehydrierung von 15 erschienen die beiden folgenden Reaktionswege am wahrscheinlichsten:



Durch Entzug von zwei Elektronen könnte unter Einbeziehung des dem N-Atom benachbarten tertiären C-Atoms der Tricyclus 36 entstehen. Bei diesem Produkt würde keine zweite Dehydrierung stattfinden. Andererseits schien es möglich, daß unter Angriff auf das dem Stickstoff ebenfalls benachbarte sekundäre Kohlenstoffatom bei Entzug von vier Elektronen die Verbindung 37 entstand. Dies würde dem Verlauf der bisher bei Benzolsulfonamiden durchgeführten Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-EDTA entsprechen.

3.3.1. Reaktionsprodukte und Interpretation

3.3.1.1. Piperazinderivat 14



14 → 38 (2%)

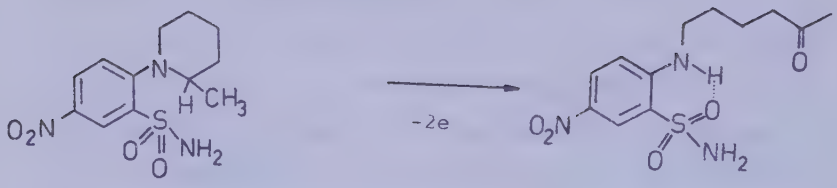
Tab. 8 : Dehydrierung von 14

Eingesetzte Menge Hg(II)-EDTA; Reaktionszeit t	Endprodukt Nr.	Endprodukt Ausbeute	Schmp. [°C]	Hg-Absch. (bez. auf 4 Ox.Äq.)	Rückgew. Ausg.Subst. 14
8 Ox.Äq. t = 1h	-	-	-	84 %	74 %
16 Ox.Äq. t = 6h	38	2 %	308°	232 %	10 %

Wurde die Reaktion unter Standardbedingungen mit 8 Oxidationsäquivalenten Quecksilber(II)-EDTA durchgeführt, so konnte lediglich die Ausgangssubstanz 14 größtenteils zurückgewonnen werden. Der Reaktionsansatz färbte sich gleich nach Reaktionsbeginn dunkel, und kurze Zeit später wurde die erste Abscheidung von elementarem Quecksilber festgestellt. Da erfahrungsgemäß die Isolierung von Umsetzungsprodukten bei erhöhter Umsetzungsrate der Ausgangsverbindung erleichtert war, wurden 16 Oxidationsäquivalente Quecksilber(II)-EDTA eingesetzt und die Reaktionszeit auf 6 Stunden verlängert. Nach Abtrennen teerartiger Substanz wurde das Dehydrierungsprodukt 38 in geringer Menge isoliert. Die Sulfonylamidinstruktur ließ darauf schließen, daß zumindest teilweise eine Dehydrierung unter Nachbargruppenbeteiligung stattgefunden hatte, während die Lactamstruktur aus der Oxidation einer primär entstandenen Carbinolaminstruktur resultieren mußte.

3.3.1.2. Pipecolinderivat 15

Unerwartet verlief die Dehydrierung von 15:



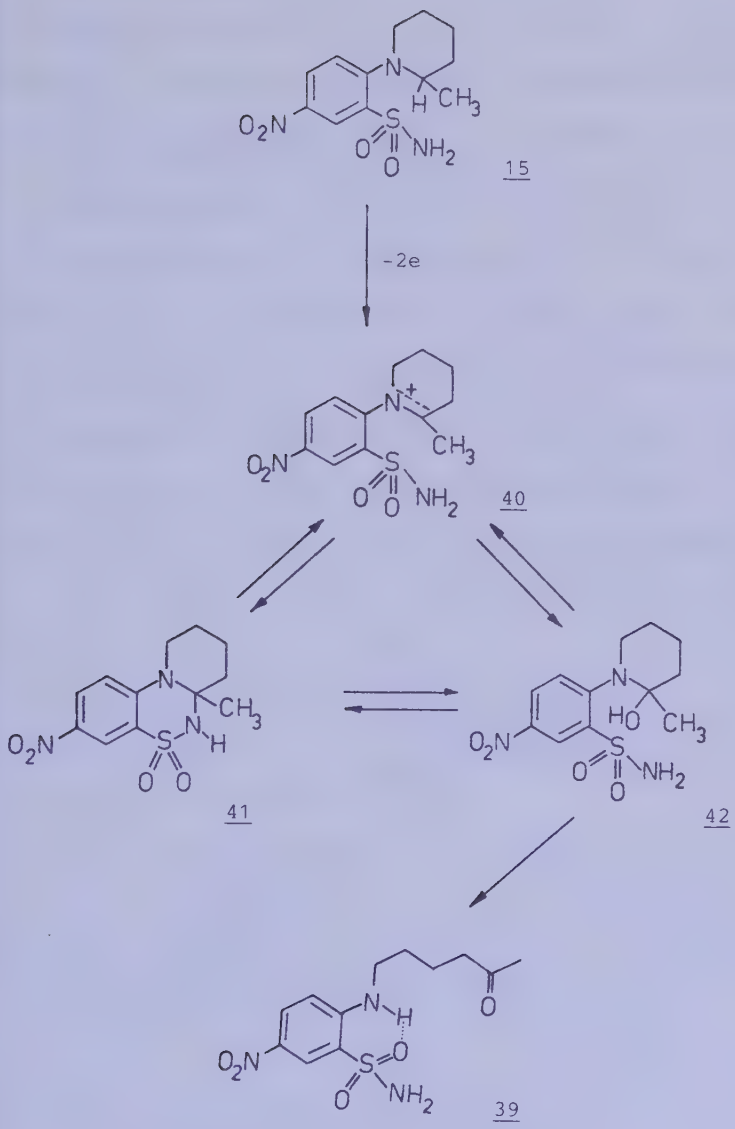
15 39

Tab. 9: Dehydrierung von 15

Endprodukt Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	Hg-Absch. (bez. auf 2 Ox.Äq.)
39	74 %	135°	120 %

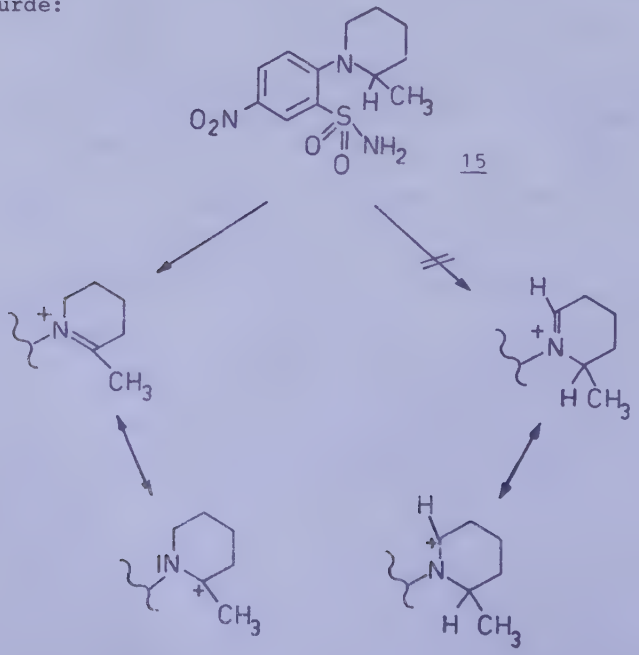
Die Reaktion wurde mit 8 Oxidationsäquivalenten Quecksilber(II)-EDTA durchgeführt. Die Reaktionszeit, die bis zum Verschwinden der Ausgangssubstanz verlängert wurde, betrug 3 Stunden.

Das isolierte Produkt 39 und die abgeschiedene Quecksilbermenge von 12o Prozent der Theorie, bezogen auf 2 (!) Oxidationsäquivalente, führten zu folgender Erklärung des Reaktionsverlaufes:


15
-2e
40
41
42
39

Durch Entzug von zwei Elektronen entstand aus der Ausgangsverbindung 15 das Carbenium-Iminium-Ion 40. Dieses befand sich im Gleichgewicht mit der durch Ringschluß entstandenen Substanz 41 sowie mit 42. Das Carbinolamin 42 ging in ein weiteres Gleichgewicht mit dem durch Spaltung des Piperidinringes gebildeten Produkt 39 ein. Als Reaktionsprodukt war dasjenige zu erwarten, welches sich am besten stabilisieren konnte und somit eine Verschiebung des Gleichgewichtes zu seinen Gunsten bewirkte. Dies war bei 39 durch die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke möglich, und so wurde 39 als einziges Reaktionsprodukt isoliert.

Die Reaktion erfolgte unter Einbeziehung des tertiären C-Atoms des Pipecolinringes, während das ebenfalls dem N-Atom benachbarte sekundäre C-Atom nicht angegriffen wurde:



Ausschlaggebend hierfür war die thermodynamische Kontrolle für das Carbenium-Iminium-Ion. Das tertiäre Carbenium-Ion ist durch den +I-Effekt der Methylgruppe energetisch günstiger als das sekundäre.

Ein Nachbargruppeneffekt entsprechend der bei vorangegangenen Dehydrierungen beschriebenen Art kann hier nicht bewiesen werden, weil ein Zwischenprodukt mit neuer kovalenter Bindung nicht isoliert wurde. Jedoch ist eine Begünstigung der Reaktion durch Bildung des cyclisierten Zwischenproduktes 41 denkbar und auf Grund der später durchgeführten Dehydrierung des analogen Sulfonylharnstoffderivates 24 (Kap. 5.3.) sogar wahrscheinlich.

Zumindest besteht eine Reaktionsbeteiligung der Sulfonamidfunktion durch Annäherung an das neu gebildete sekundäre Amin und dessen Stabilisierung durch Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke. Man kann diese Form der Beeinflussung einer Umsetzung als "Effekt einer Nachbargruppe" bezeichnen und so von einem eigentlichen "Nachbargruppeneffekt" unterscheiden.

Das isolierte 39 bestätigte den Mechanismus einer Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung insofern, als damit das zunächst entstehende Carbenium-Iminium-Ion durch dessen Hydrolyseprodukt indirekt nachgewiesen wurde.

3.3.2. Spektrale Daten

3.3.2.1. NMR-Spektroskopie

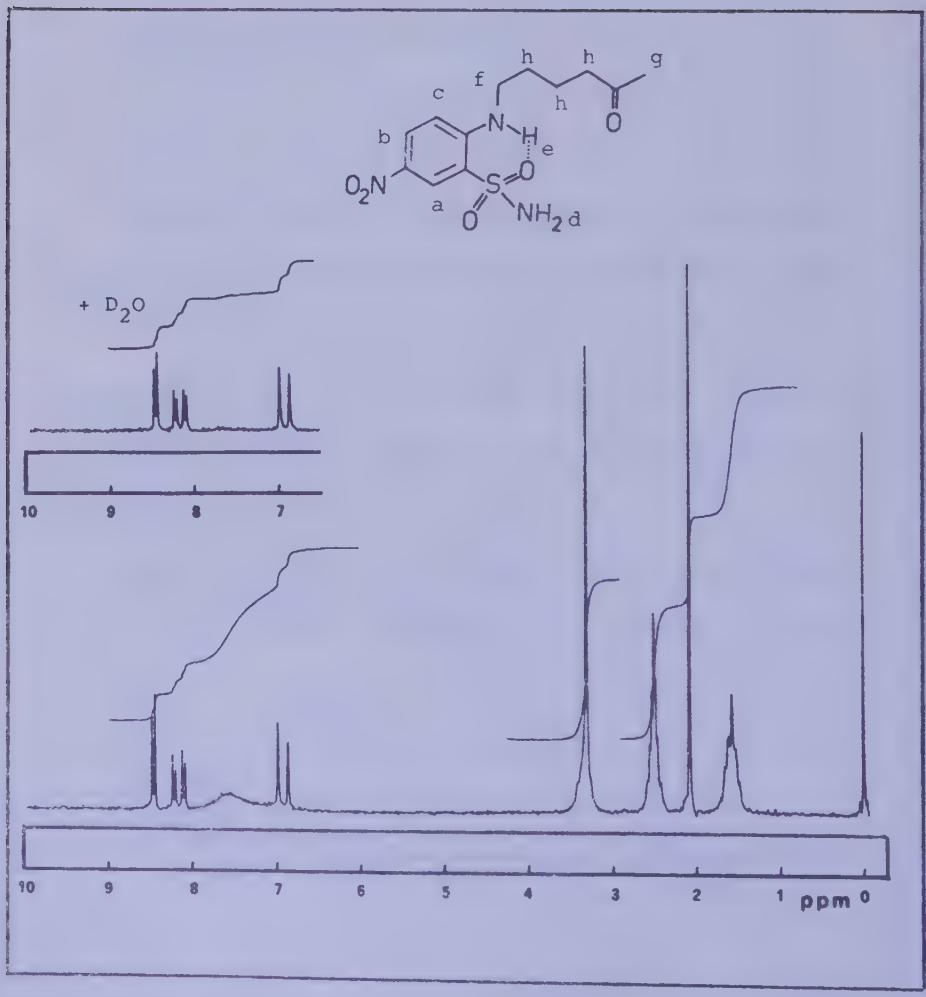


Abb. 10: ^{1}H-NMR-Spektrum von 39 in DMSO-d_6 (80 MHz)

Die Signale der drei aromatischen Protonen H_a, H_b und H_c erscheinen zwischen 6,9 und 8,5 ppm. Chemische Verschiebung und Aufspaltung sind ähnlich wie beim NMR-Spektrum von 11 (Kap. 3.2.6.). Von 6,8 bis 7,75 ppm kommen die beiden Sulfonamidprotonen H_d sowie das Proton H_e der sekundären Aminogruppe zur Resonanz. Die Signale der drei an N-Atomen befindlichen Protonen verschwinden nach D_2O-Zugabe.
Das Signal der beiden Protonen H_f wird vom H_2O-Signal des Lösungsmittels überlagert. Das Signal der drei Methylprotonen H_g bei 2,1 ppm erscheint als Singulett. Zwischen 1,4 und 1,7 ppm erkennt man das Multiplett der 6 aliphatischen Protonen H_h.

3.3.2.2. IR-Spektroskopie

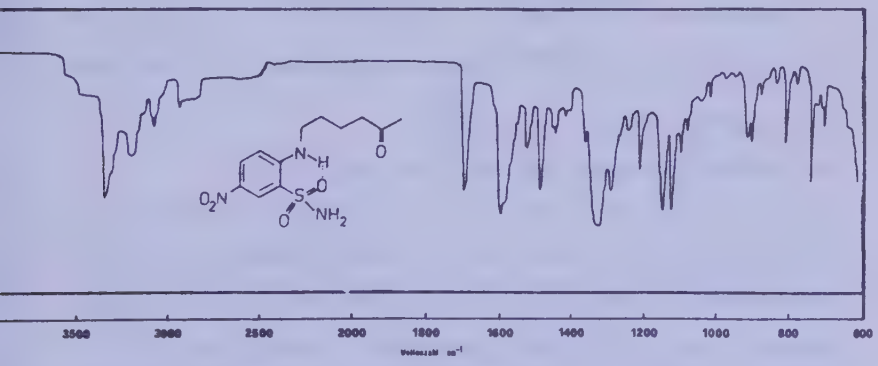


Abb. 11: IR-Spektrum von 39 (KBr)

Auffälligster Unterschied zwischen dem IR-Spektrum von 39 und der Ausgangsverbindung 15 ist die Bande bei 1700 cm^{-1} im Spektrum von 39, welche durch die neu entstandene Ketonfunktion verursacht wird. Außerdem tritt bei 39 eine zusätzliche N-H-Valenzschwingung bei 3370 cm^{-1} als Überlagerung auf.

3.3.2.3. Massenspektroskopie

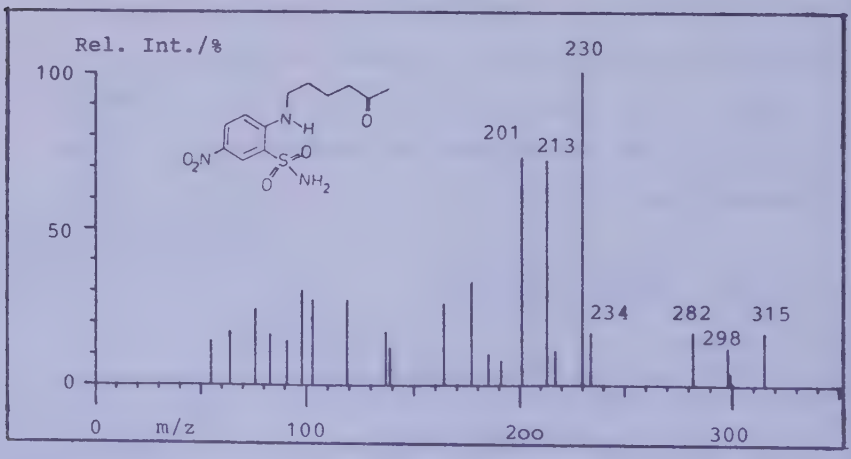
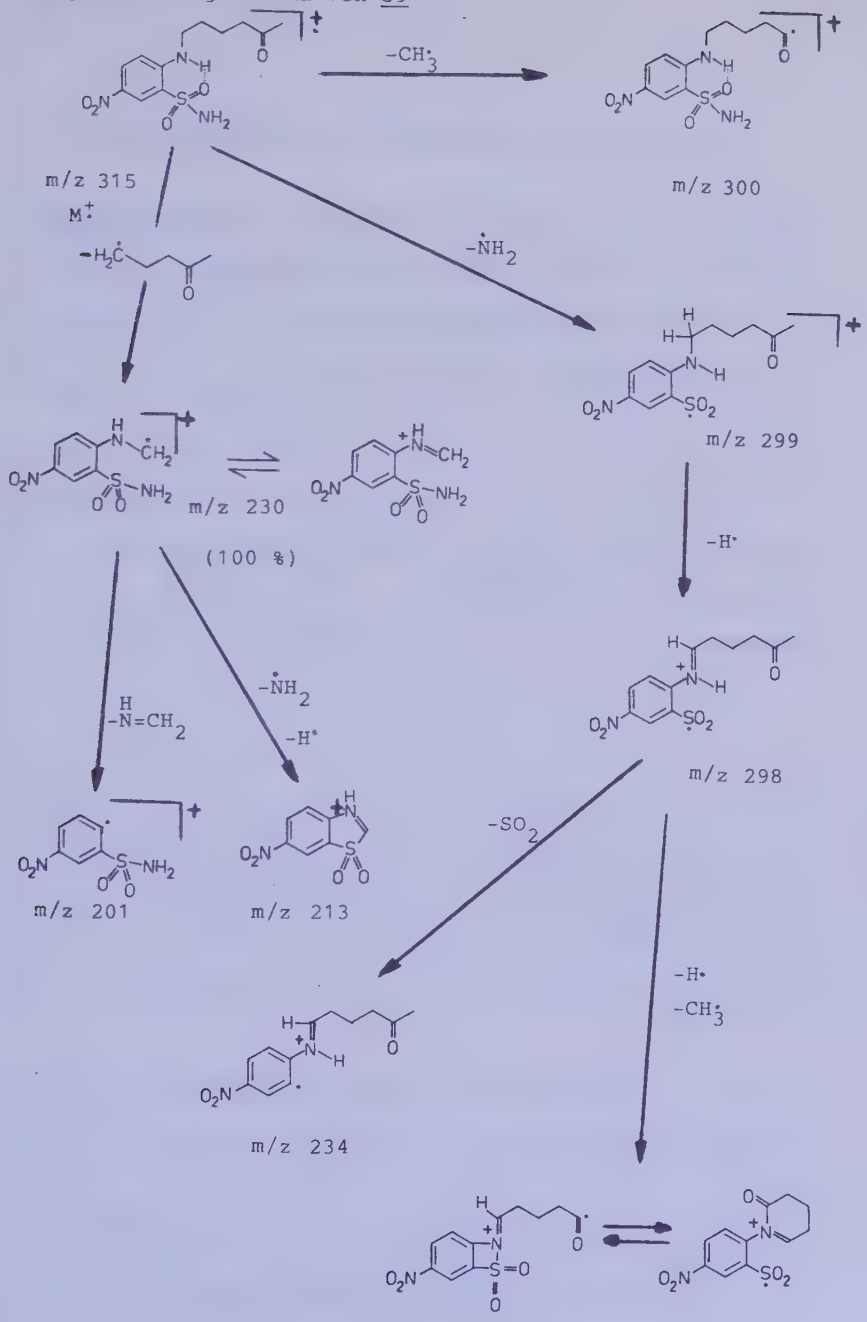


Abb. 12: Massenspektrum von 39

Der Molekülionenpeak mit m/z 315 tritt auf.

Der Abbau erfolgt im wesentlichen an der aliphatischen Seitenkette. So entsteht im folgenden Fragmentierungsschema zunächst der Basispeak mit m/z 230 ($M^{\ddagger}$-85) sowie durch völlige Abspaltung dieses Restes ein Fragment mit m/z 201. Außerdem ergibt die Abspaltung von NH_2 aus der Sulfonamidgruppe ein Signal relativ großer Intensität mit m/z 213:

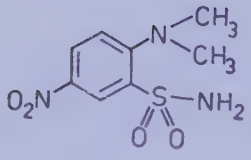
Fragmentierungsschema von 39



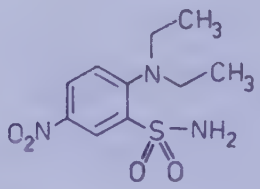
3.4. DEHYDRIERUNG VON AMINOGRUPPEN OHNE RINGSTRUKTUR

Zur Ergänzung der vorangegangenen Versuche sollte geprüft werden, ob ringoffene tertiäre Amine überhaupt mit dem Quecksilber(II)-EDTA-Komplex reagieren und wie die Weiterreaktion der möglicherweise entstehenden Carbenium-Iminium-Ionen erfolgt. Im allgemeinen sind Fünf- und Sechsring-Iminiumderivate gegenüber Hydrolyse relativ wenig empfindlich[44], während offenkettige Methylen-Iminiumverbindungen durch nucleophile Reaktionspartner leicht angegriffen werden können[5].

Als Modellsubstanzen wurden gewählt:



16



17

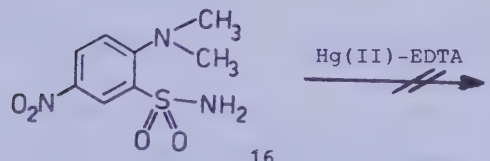
---

44) R.Adams und J.Mahan, J. Am. Chem. Soc. 64, 2588 (1942)

3.4.1. Resultate

Beide Substanzen wurden der Dehydrierung mit 8 Oxidationsäquivalenten Quecksilber(II)-EDTA unterworfen, und zwar mit einer auf 4 Stunden verlängerten Reaktionszeit.

3.4.1.1. Dehydrierung von 16



16

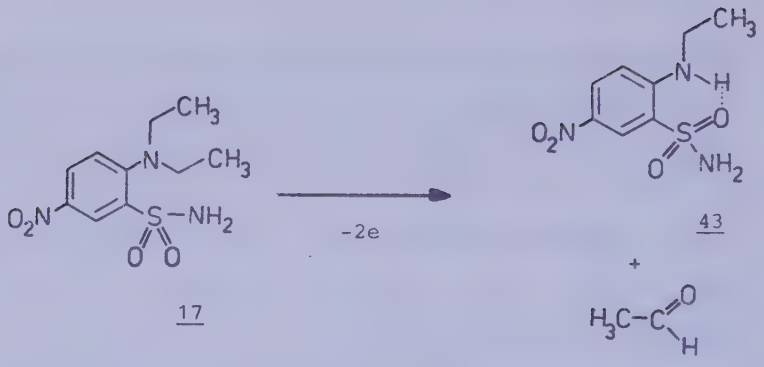
Tab. 10:

Zurückgewonnenes 16	Hg-Absch. (bez. auf 2 Ox.Äq.)
87 %	6 % d.Th.

Die Dimethylaminogruppe wurde nicht angegriffen, was eine Bestätigung früherer Versuche an anderen Systemen bedeutete[45].

45) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 113 (1966)

3.4.1.2. Dehydrierung von 17



17 43

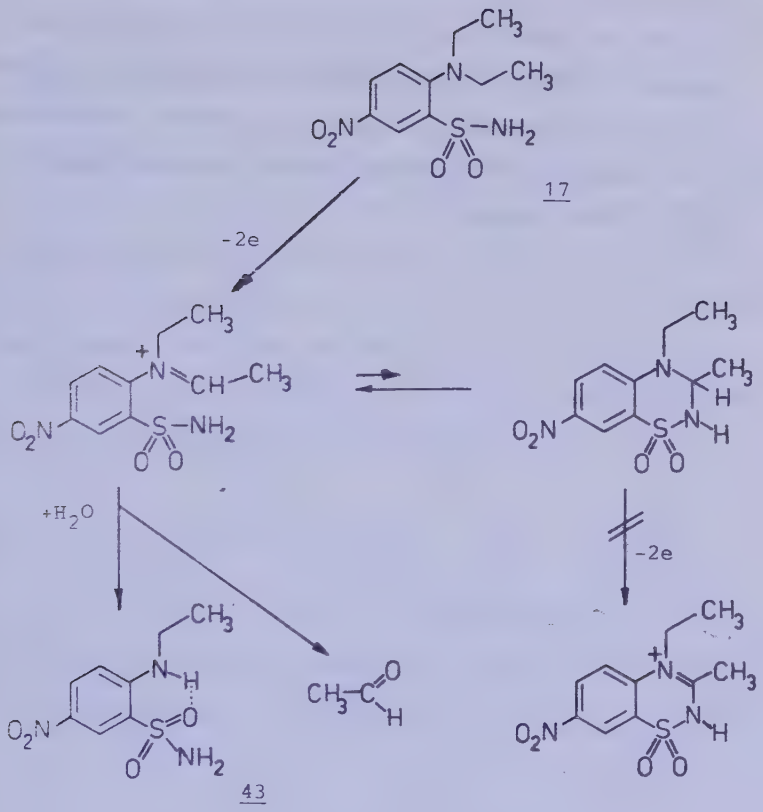
Tab. 11:

Endprodukt	Ausbeute	Schmp. [°C]	Hg-Absch. (bez.auf 2 Ox.Äq.)
43	64 %	167	140 % d.Th.

Während der Dehydrierung wurde Acetaldehyd nach Simon[46] nachgewiesen. Somit ergibt sich folgender Ablauf der Dehydrierungsreaktion mit Entzug von zwei Elektronen:

---

46) Deutsches Arzneibuch, 8. Ausgabe 1978, S. 99



17

43

Das zunächst unter Zwei-Elektronenentzug gebildete Iminium-ion wurde zu 43 hydrolysiert. Produkte doppelter Dehydrierung wurden nicht gefunden. Auch mittels dünnschichtchromatographischer Methoden waren außer 43 keine Verbindungen nachzuweisen. Die hohe Quecksilberabscheidung ist auf die

Entstehung von Polymerisationsprodukten zurückzuführen. Mit der Isolierung von 43 wurde auch hier die vom Mechanismus der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung postulierte Iminium-Zwischenstufe indirekt nachgewiesen. Wahrscheinlich erfolgt deren Hydrolyse rascher als eine mögliche zweite Dehydrierung.

3.4.2. Spektren

3.4.2.1. NMR-Spektroskopie

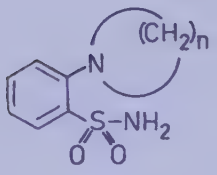
Charakteristisch für die jeweilige Substanz sind vor allem die Signale des jeweiligen Aminrestes. Das Spektrum des Dehydrierungsproduktes 43 unterscheidet sich von demjenigen der Ausgangsverbindung 17 durch das mit D_2O austauschbare Proton am sekundären Aminstickstoff. Außerdem zeigt die Intensität der Signale im Bereich der aliphatischen Protonen nur noch eine Ethylgruppe an.

3.4.2.2. IR-Spektroskopie

Das IR-Spektrum des Dehydrierungsproduktes 43 unterscheidet sich von dem der Substanz 17 durch das Signal einer N-H-Valenzschwingung bei 3380 cm^{-1}.

4. Benzolsulfonamide ohne Nitrogruppe

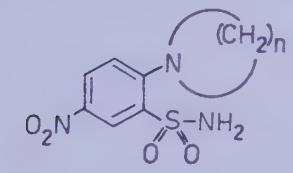
Bei der Dehydrierung der Nitrobenzolsulfonamide (Kap. 3.2.) konnte aus dem Pyrrolidinderivat 10 das doppelt dehydrierte Produkt 29 nur in sehr geringer Ausbeute erhalten werden. Es sollte deshalb untersucht werden, in welchem Maße sich durch Entfernen der Nitrogruppe die Ausbeute an Dehydrierungsprodukten steigern ließ. Gleichzeitig war damit auch zu entscheiden, ob die Nitrogruppe einen grundsätzlich andersartigen Verlauf der Dehydrierung bewirkt im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung.
Hierfür wurden folgende Substanzen hergestellt und der Dehydrierung mit Quecksilber(II)-EDTA unterworfen:



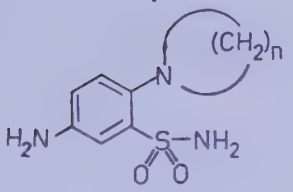
n = 4,5,6

4.1. DARSTELLUNG

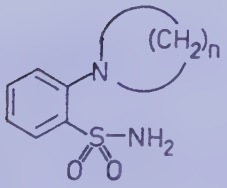
Die Darstellung der o-substituierten Benzolsulfonamide erfolgte aus den entsprechenden, in den vorangegangenen Dehydrierungsversuchen verwendeten Nitroderivaten. Deren Nitrogruppe wurde zur primären Aminfunktion reduziert und diese anschließend nach Diazotierung entfernt:



10: n=4
11: n=5
12: n=6



44: n=4
45: n=5
46: n=6



18: n=4
19: n=5
20: n=6

4.1.1. Reduktion der Nitrogruppe

Für die Reduktion der Nitrogruppe zur Aminofunktion wurden drei Verfahren in Erwägung gezogen:

- Reaktion mit Zinn(II)chlorid-Dihydrat und konzentrierter Salzsäure[47];
- Umsetung mit Natriumborhydrid und Palladium-Kohle als Katalysator[48];
- Katalytische Hydrierung mit Wasserstoff und Pd-Kohle[49].

Die Umsetzung mit Wasserstoff war hinsichtlich Ausbeute und Reinheit der Produkte am erfolgreichsten. Außerdem konnte das Ende der Reaktion am Verbrauch von Wasserstoff erkannt werden. Als Katalysator wurde 10prozentige Palladium-Kohle verwendet[50]. Während normalerweise ethanolische Lösungen eingesetzt wurden, erfolgte bei 10 - auf Grund der schlechten Löslichkeit der Nitroverbindung in Ethanol - die Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel[51,52].

---

47) M.M.Sidky und A.A.El Kateb, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 571 (1968)

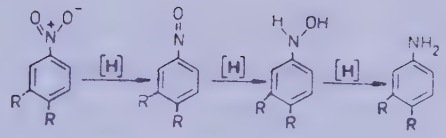
48) T.Neilson, H.C.S.Wood und A.G.Wylie, J. Chem. Soc. 1962, 371

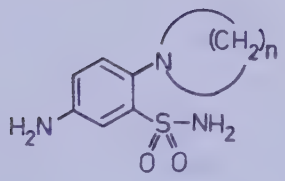
49) H.L.Yale, J. Org. Chem. 33, 2382 (1968)

50) M.Freifelder, Practical Catalytic Hydrogenation, Technics and Applications, S. 172, John Wiley & Sons, New York 1971

51) M.Freifelder, Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses, Procedures and Commentary, S. 26, John Wiley & Sons, New York 1978

52) F.Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, S. 237, F.Enke Verlag, Stuttgart 1965





44: n=4

45: n=5

46: n=6

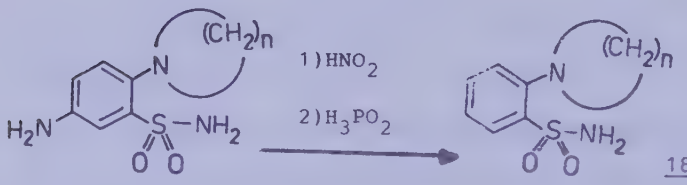
Tab. 12: Reduktionsprodukte

Endprodukt Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	H_2-Verbrauch
44	63 %	183	101 %
45	82 %	223	109 %
46	92 %	145	106 %

Die Reaktionstemperatur betrug 20°C. Da es sich um eine exotherme Reaktion handelte, wurde das Hydriergefäß gekühlt. Der H_2-Druck im Reaktionsgefäß wurde zwischen 1 und 2 kp/cm^2 gehalten.

4.1.2. Diazotierung der primären aromatischen Aminogruppe und anschließende Verkochung

Die durch Reduktion erhaltenen primären aromatischen Amine wurden in salzsaurer Lösung durch Zugabe von Natriumnitrit diazotiert. Die Entfernung der Diazoniumgruppe erfolgte mittels unterphosphoriger Säure[53], welche im Reaktionsansatz aus ihrem Natriumsalz freigesetzt wurde. Die Reaktion wurde durch Kupfer(II)sulfat als Katalysator[54] beschleunigt.



18: n=4

19: n=5

20: n=6

---

53) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 10/3, 4. Aufl., S. 131, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)

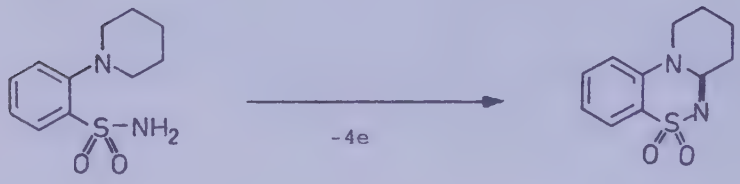
54) N.Kornblum, G.D.Cooper und J.E.Taylor, J. Am. Chem. Soc. 72, 3013 (1950)

Tab. 13: o-(tert. Amino)-benzolsulfonamide

Produkt Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]
18	26 %	82
19	65 %	111
20	39 %	95

4.2. DEHYDRIERUNG

Zunächst wurde 19 unter Standardbedingungen dehydriert, d.h. die Reaktionszeit betrug 1 Stunde:



19 47

Tab. 14: Einstündige Dehydrierung von 19

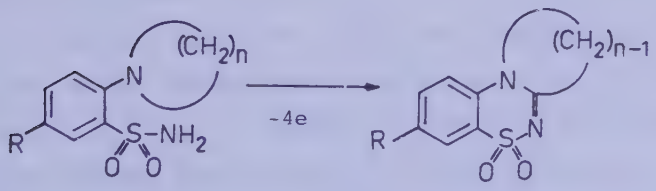
Ausbeute an 47	Schmp. [°C]	Hg-Absch. (bez. auf 4 Ox.Äq.)	Rückgew. Ausg.Subst. 19
60 %	198 197-198 [26]	98 %	14 %

Lactame als Hydrolyseprodukte oder durch Entzug von nur 2 Elektronen entstandene Zwischenstufen wurden nicht gefunden. Die Ergebnisse dieses Versuches wurden mit den Resultaten bei der Dehydrierung des entsprechenden Nitroderivates 11 verglichen:

Tab. 15: Vergleich der Dehydrierungsergebnisse von 19 und dessen Nitroderivat 11 (Zeit: 1 Stunde)

Ausgangs-substanz	Ausbeute: einfach dehydriertes Produkt	Ausbeute: doppelt dehydriertes Produkt	Rückgew. Ausgangs-substanz	Hg-Absch. (bez. auf 4 Ox.Äq.)
19	-	6o %(47)	14 %	98 %
11	3 %(33)	20 %(30)	67 %	34 %

Die Anwesenheit der zur tertiären Aminfunktion para-ständigen Nitrogruppe führte also zumindest in der Anfangszeit zu einer starken Beeinträchtigung der Reaktion. Um einen vollständigen Vergleich der Benzolsulfonamide mit den entsprechenden nitrierten Verbindungen anstellen zu können, wurden auch hier die Reaktionszeiten bis zum Verschwinden der Ausgangssubstanz verlängert auf 3 Stunden:



47,48,49: R=H

30,29,31: R=NO_2

Tab. 16: Dehydrierungsergebnisse der Benzolsulfonamide, ergänzt durch diejenigen der Nitroderivate aus Tab. 3 (Zeit: 3 Stunden)

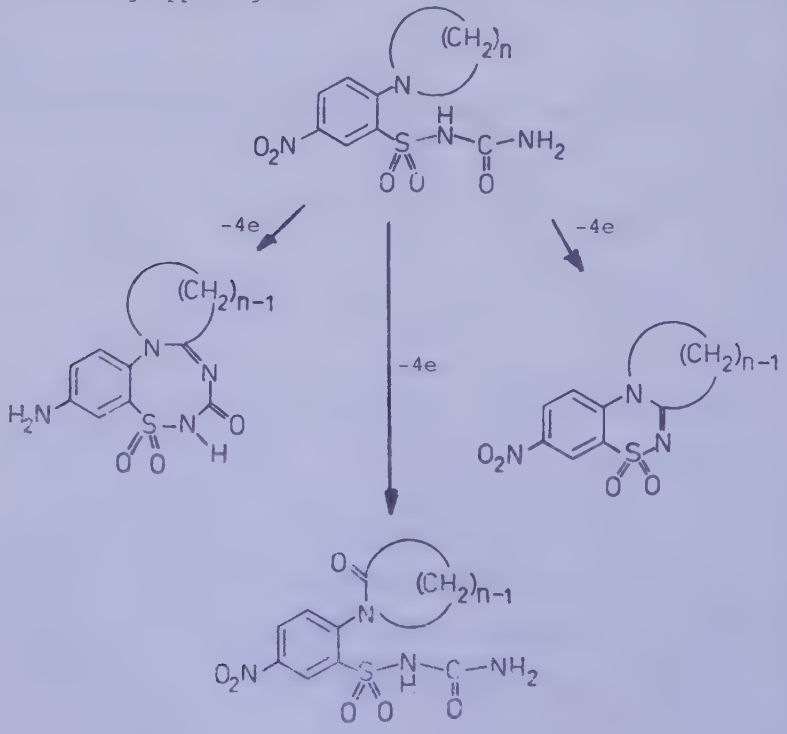
Reaktionsprodukt		Ausbeute	Schmp. [°C]	Hg-Absch. (bez. auf 4 Ox.Äq.)
47	n=5 R=H	69 %	198	126 %
30	n=5 $R=NO_2$	45 %	271	99 %
48	n=4 R=H	56 %	297 287 -288 [25)]	114 %
29	n=4 $R=NO_2$	5 %	220	46 %
49	n=6 R=H	65 %	166	101 %
31	n=6 $R=NO_2$	52 %	191	110 %

Die Ausbeuten beim Pyrrolidinderivat 48 zeigten, daß die Dehydrierungsreaktion von 29 durch die Nitrogruppe sehr stark reduziert war. Der Einfluß der Nitro-Substitution machte sich außer in der Basizitätsverminderung der paraständigen tertiären Aminogruppe auch in der Herabsetzung der Löslichkeit bemerkbar. Bei den höheren Ringhomologen war dagegen die Verbesserung der Ausbeuten durch Entfernen

der Nitrogruppe bei einer Reaktionszeit von 3 Stunden relativ gering, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei nur einer Stunde. Im Falle des erstmals dargestellten Hexamethyleniminderivates 49 gab es im Vergleich zur nitrierten Verbindung eine Erhöhung der Ausbeuten bei gleichzeitigem Absinken des Verbrauchs an Quecksilber(II)-EDTA.

5. Sulfonylharnstoffe

Durch die bisherigen Untersuchungen wurde bewiesen, daß Sulfonamidfunktionen bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung grundsätzlich einen Nachbargruppeneffekt zeigen können. Um die Anwendungsbreite dieser Reaktion weiter auszuloten, wurde an die Sulfonamidgruppe ein Carbamoylrest gefügt, womit die Acidität des "Sulfonamidprotons" erhöht wurde. Folgende Richtungen der Dehydrierung schienen im Falle eines Nachbargruppeneffektes der Sulfonylharnstoffgruppe möglich:



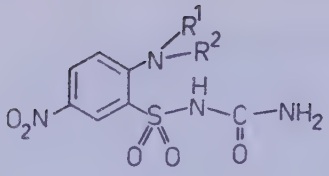
Im Prinzip können bei den Sulfonylharnstoffen zwei Stickstoffatome als nucleophile Zentren mit dem intermediär auftretenden Iminiumion reagieren. Die Cyclisierung zu einem Achtring, die durch Reaktion des endständigen N-Atoms erfolgen würde, erscheint unwahrscheinlich, da die Cyclisierungstendenz zu Ringen dieser Größe im allgemeinen sehr gering ist und auch auf Grund von Experimenten mit tert. Aminoalkoholen nicht zu erwarten war[55]. Eher dürften die beiden anderen Reaktionsmöglichkeiten eintreten, die bei Versuchen mit anderen Harnstoffderivaten beobachtet wurden[14,56].

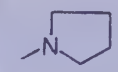
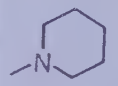
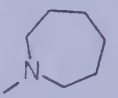
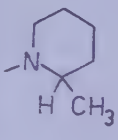
Um Klarheit über das Verhalten der Sulfonylharnstoffe zu erzielen und es mit demjenigen der Sulfonamide zu vergleichen, wurden nachstehende Modellsubstanzen synthetisiert und mit Quecksilber(II)-EDTA dehydriert:

---

55) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 612 (1965)

56) H.Möhrle und H.J.Hemmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 586 (1978)

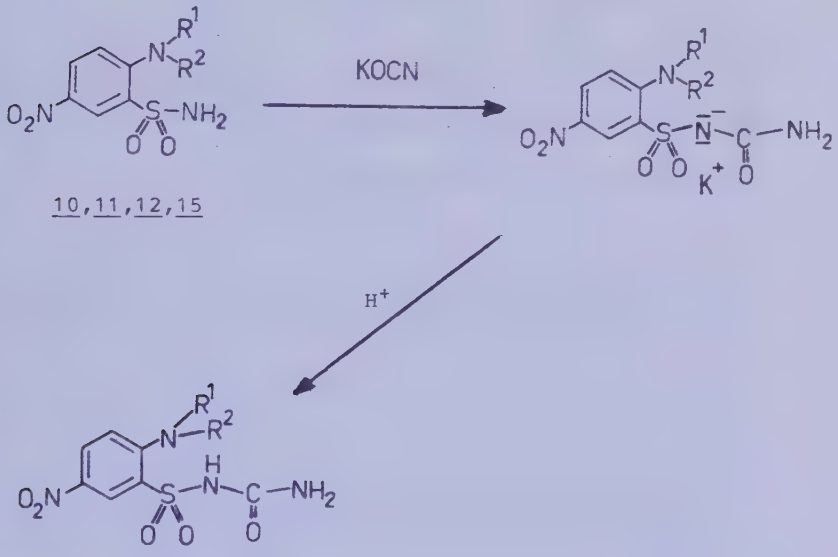


21:		
22:		
23:		
24:		

Bei der Dehydrierung von 24 waren auf Grund der Versuche mit dem analogen Sulfonamidderivat 15 keine zweifach dehydrierten Produkte zu erwarten.

5.1. DARSTELLUNG

Die Herstellung der Sulfonylharnstoffderivate erfolgte aus den entsprechenden Sulfonamiden[57,58]:



10,11,12,15

21,22,23,24

---

57) Chemische Fabrik von Heyden AG (Erf. E. Haak), D.B.P. 910779 (6. Mai 1954), C.A. 53, 11304e (1959)

58) Ref. 53, Bd. 9, 4. Aufl., S. 637

Tab. 17: Sulfonylharnstoffderivate

Produkt Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]
21	11 %	192
22	70 %	171
23	54 %	167
24	4,3 %	147

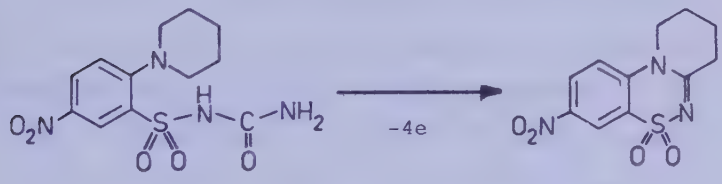
Durch mehrstündiges Erhitzen des jeweiligen Sulfonamides mit Kaliumcyanat in 90proz. Ethanol erhielt man das Kaliumsalz des Sulfonylharnstoffderivates, aus welchem durch Zusatz von Essigsäure das freie Sulfonylharnstoffprodukt gewonnen wurde. Die Reinigung konnte durch Umkristallisieren aus Ether/n-Hexan und aus Ethanol durchgeführt werden. Das Pyrrolilinderivat 10 war in Ethanol schlecht löslich, weshalb die Umsetzung in Aceton durchgeführt wurde. Ein großer Teil von 10 wurde nicht umgesetzt. Auch beim Pipecolinderivat 15 blieb viel Ausgangssubstanz zurück.
In beiden Fällen wurde von einer Optimierung des Verfahrens abgesehen.

5.2. DEHYDRIERUNG MIT NACHBARGRUPPENEFFEKT

Die Dehydrierungen wurden mit 8 Oxidationsäquivalenten Quecksilber(II)-EDTA durchgeführt.

5.2.1. Ergebnisse beim Piperidinderivat

Die Dehydrierung des Piperidinderivates 22, welche wegen dessen relativ guter Löslichkeit in 25proz. Ethanol stattfand, führte unter Verlust der Carbamoylgruppe und Entzug von vier Elektronen zum Sulfonylamidin 30:



22 30

Tab. 18: Zweistündige Dehydrierung von 22

Endprodukt Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	Hg-Absch. (4 Ox.Äq.)
30	61 %	271	103 %

Das Sulfonylamidin 30 war schon bei der Dehydrierung des entsprechenden Sulfonamidderivates 11 erhalten worden. Bemerkenswert ist aber, daß die Ausbeute an 30 mit 61 Prozent diejenige der Dehydrierung von 11 (mit 45 %) übertrifft. Andere Reaktionsprodukte wurden nicht gefunden. Die Dehydrierung setzte spontan ein, so daß schon nach einer Minute die erste Abscheidung von elementarem Quecksilber zu sehen war.

5.2.2. Dehydrierung und Hydrolyse als Konkurrenzreaktione

Da das Sulfonylamidin 30 auch bei der Dehydrierung des Sulfonamids 11 entstanden war, erhob sich die Frage, inwieweit bei der Dehydrierung von 22 die Hydrolyse des Sulfonylharnstoffrestes zur Sulfonamidgruppe eine Rolle spielte. Sollte die Hydrolyse von 22 zum entsprechenden Sulfonamid relativ schnell erfolgen, so wäre in erster Linie das Sulfonamid 11 als Ausgangsverbindung für die Dehydrierung anzusehen. Würde der Carbamoylverlust jedoch erst an einem cyclisierten Zwischenprodukt eintreten, das erneut dehydriert worden war, so mußte man über einen Nachbargruppeneffekt der Sulfonylharnstoffgruppe diskutieren.
Zur Lösung dieses Problems wurden die Ergebnisse der folgenden Hydrolyse- und Dehydrierungsversuche einander gegenübergestellt:

a) Hydrolyse von 22 in 25proz. Ethanol mit einer Reaktionsdauer von - 20 Minuten

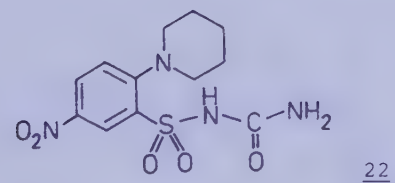
und - 2 Stunden

Die beiden Umsetzungen sollten unter Zusatz der bei Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen verwendeten Reagentien durchgeführt werden, jedoch ohne Quecksilber(II)oxid.

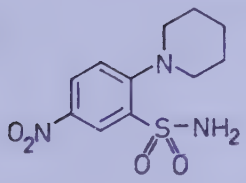
b) Dehydrierung von 22 in 25proz. Ethanol, ebenfalls mit einer Reaktionszeit von - 20 Minuten

und - 2 Stunden

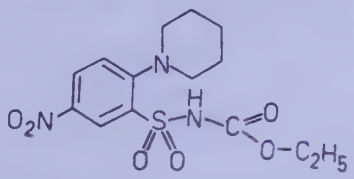
zu a): Hydrolyse



22



11

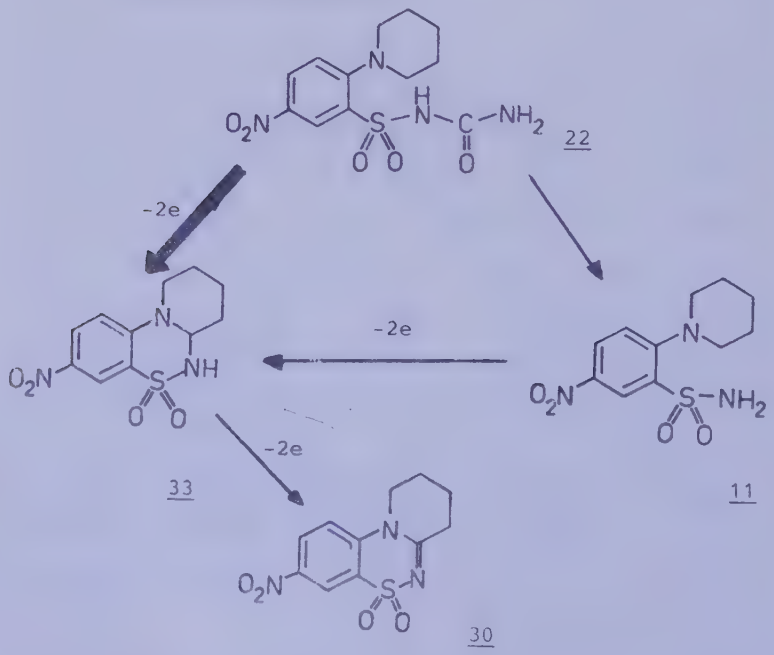


50

Tab. 19: Hydrolyse von 22

Isoliertes Produkt Nr.	Ausbeute nach 20 Min.	Ausbeute nach 2 Stunden
Ausgangssubstanz 22	78 %	17 %
Sulfonamid 11	3 %	12 %
Sulfonylcarbamin-säureester 50	2 %	37 %

zu b): Dehydrierungsversuche



Tab. 20: Dehydrierungsversuche mit 22

	nach 20 Minuten	nach 2 Stunden
Rückgew. Ausg.Subst. 22	-	-
Ausb. an Sulfonyl-carbaminsäureester 50	-	-
Ausb. an Sulfonamid 11	11 %	-
Ausb. an Sulfonylaminal 33	46 %	-
Ausb. an Sulfonylamidin 30	16 %	61 %
Hg-Abscheidung (bez. auf 4 Ox.Äq.)	46 % d.Th.	103 % d.Th.

Im Dehydrierungsansatz war nach 20 Minuten sämtliche Ausgangssubstanz 22 umgesetzt, und zwar fast die Hälfte zum Sulfonylaminal 33. Dies bedeutete, daß sowohl eine Hydrolyse als auch ein Entzug von zwei Elektronen stattgefunden hatte. Deshalb konnte man zunächst vermuten, daß als erstes 22 zum Sulfonamid 11 hydrolysierte, worauf dann dessen Dehydrierung zum Sulfonylaminal 33 folgen würde. Gegen diese Annahme sprachen vor allem zwei Gründe:

- Im Hydrolyseversuch war nach 20 Minuten noch der größte

Teil der Ausgangssubstanz 22 vorhanden, was auf deren relativ gute Stabilität hindeutete.

- Die Annahme einer Hydrolyse der Ausgangsverbindung 22 wurde eindeutig widerlegt durch den Vergleich der Dehydrierung von 22 bei einer Reaktionszeit von nur 20 Min. mit der einstündigen Dehydrierung des entsprechenden Sulfonamidderivates 11:

Tab. 21: Vergleich: Dehydrierung von 22 (Zeit: 20 Min.) und von 11 (Zeit: 1 Stunde)

Ausgangs-substanz Nr.	Ausbeute an Sulfonylamidinal 33	Ausbeute an Sulfonylamidin 30	Hg-Absch. (bez. auf 4 Ox.Äq.)	Rückgew. Ausg. Subst.
Sulfonylharnstoff 22	46 %	16 %	46 %	-
Sulfonamid 11	3 %	20 %	34 %	67 %

Beim Sulfonylharnstoffderivat war nach 20 min die Ausgangssubstanz dc nicht mehr nachweisbar und großenteils zum einfach dehydrierten Produkt 33 umgesetzt, während beim entsprechenden Sulfonamid trotz der dreifachen Reaktionszeit noch weit mehr als die Hälfte der Ausgangssubstanz nicht umgesetzt war. Dieser Vergleich bewies eindeutig, daß die erste Stufe der Dehydrierung beim Sulfonylharnstoffderivat

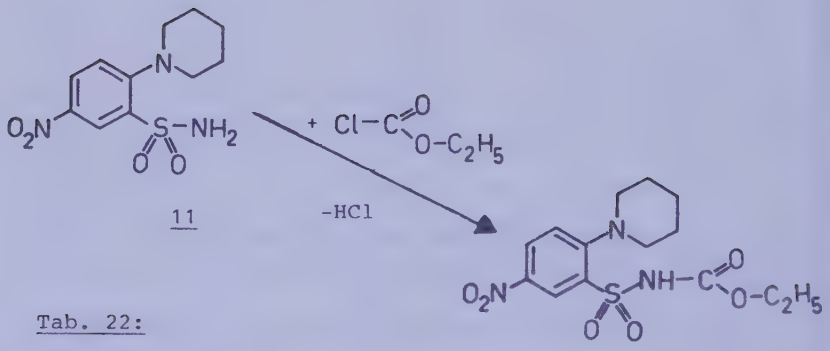
weitaus schneller ablief als beim entsprechenden Sulfonamidderivat.
Aus diesen Gründen besaß die Hydrolyse des Sulfonylharnstoffderivates 22 zum Sulfonamid 11 bei der Quecksilber (II)-EDTA-Dehydrierung nur eine sehr untergeordnete Bedeutung.

Darstellung und Dehydrierung des Sulfonylcarbaminsäureesters 50

Die Umsetzung des Sulfonylharnstoffderivates 22 beim Hydrolyseversuch (Tab. 19) verlief bei längerer Versuchsdauer hauptsächlich zum Sulfonylcarbaminsäureester 50. Nun konnte auf Grund der Tabelle 20 nicht ausgeschlossen werden, daß eine Solvolyse zum Sulfonylcarbaminsäureester ebenso wie zum Sulfonamid in verstärktem Maße stattfand, wenn Quecksilberionen anwesend waren. Zwar konnte im Dehydrierungsansatz des Sulfonylharnstoffes 22 der Carbaminsäureester weder bei 20minütiger noch bei einstündiger Reaktionszeit gefunden werden, aber trotzdem mußte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß sich bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 22 zuerst eine Alkoholyse zum Sulfonylcarbaminsäureester 50 ereignete, worauf dessen Dehydrierung folgen würde. Voraussetzung für einen solchen Reaktionsablauf wäre allerdings, daß beim Urethan 50 die Dehydrierung und auch die Abspaltung des Restes am

Sulfonamidstickstoff nicht langsamer erfolgen würden als beim Sulfonylharnstoffderivat. Um dies zu klären, wurde 50 dargestellt und der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung unterworfen.

Die Darstellung erfolgte aus dem Sulfonamid 11 mit Chlorameisensäureethylester unter Zusatz von Kaliumcarbonat[59].



11 50

Tab. 22:

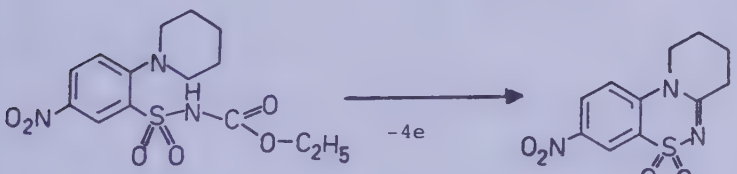
Reaktionsprodukt	Ausbeute	Schmp. [°C]
50	24 %	121

Nach beendeter Reaktion wurde die alkalische Lösung angesäuert, 50 mit Ether extrahiert und aus Ethanol umkristallisiert.

---

59) L.F.Fieser und M.Fieser, Organische Chemie, 2. Aufl., S.869, Verlag Chemie, Weinheim 1976

Die Dehydrierung wurde unter Standardbedingungen in 50proz. Ethanol durchgeführt, da sich 50 in 25proz. Ethanol nicht ausreichend löste.



50 30

Tab. 23: Dehydrierung von 50

	nach 20 Minuten	nach 2 Stunden
Rückgew. Ausgangssubstanz 50	82 %	54 %
Ausbeute an Sulfonylamidin 30	5 %	20 %
Ausbeute an Sulfonylaminal 33	-	-
Hg-Abscheidung (bez. auf 4 Ox.Äq.)	10 % d.Th.	35 % d.Th.

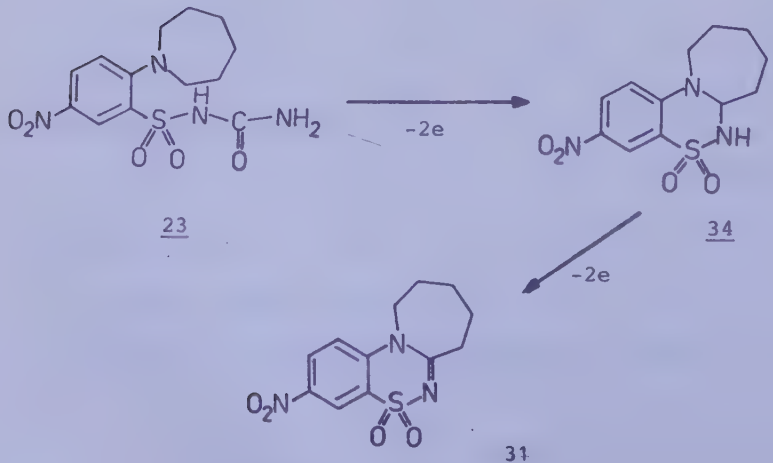
Mit diesen Ergebnissen wurde eindeutig belegt, daß beim Sulfonylcarbaminsäureester 50 die Geschwindigkeit der De-

hydrierung und die Ausbeute an dehydriertem Produkt sehr viel niedriger waren als beim entsprechenden Sulfonylharnstoffderivat 22. Daher konnte bei der Dehydrierung des Sulfonylharnstoffes 22 dessen Umsetzung zu 50 vernachlässigt werden.

5.2.3. Dehydrierung des Pyrrolidin- und des Hexamethyleniminderivates

Die Ergebnisse bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung des Piperidinderivates 22 wurden bestätigt durch die Dehydrierungen der homologen Sulfonylharnstoffderivate 21 und 23. Die Versuche wurden unter Standardbedingungen durchgeführt, wobei das Hexamethyleniminderivat 23 in 25proz., das schlechter lösliche Pyrrolidinderivat 21 in 50proz. Ethanol dehydriert wurde.

Hexamethyleniminderivat 23



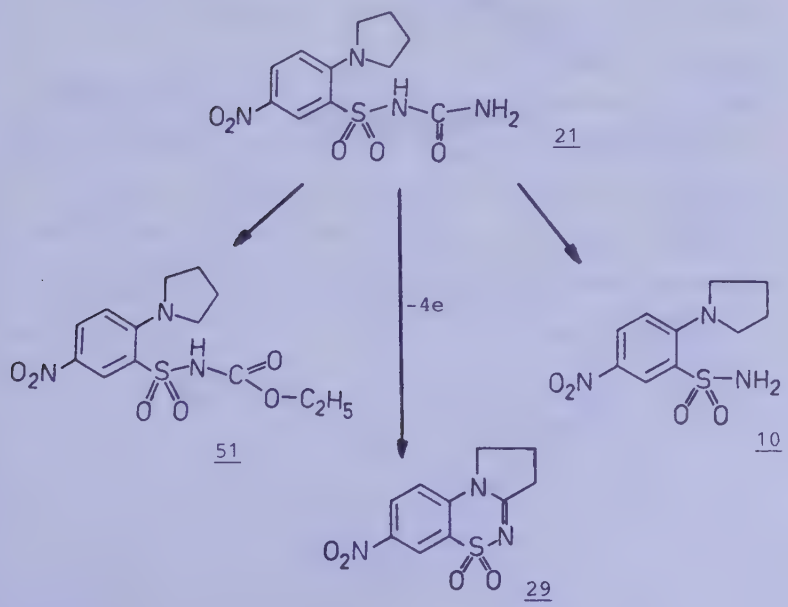
23 34 31

Tab. 24: Dehydrierung von 23 (Reaktionszeit: 2 Stunden)

Reaktionsprodukt Nr.	Ausbeute	Hg-Abscheidung (bez. auf 4 Ox.Äq.)
Sulfonylaminal 34	9 %	91 % d.Th.
Sulfonylamidin 31	55 %	

Die Gewinnung von 34 zeigte, daß bei dem nach einem Zwei-Elektronenentzug isolierbaren Produkt schon die Sulfonylharnstoffgruppe gespalten war. Auch hier verlief der erste Schritt der Dehydrierung schneller als der zweite.

Pyrrolidinderivat 21



Tab. 25: Dehydrierung von 21 (Reaktionszeit: 2 Stunden)

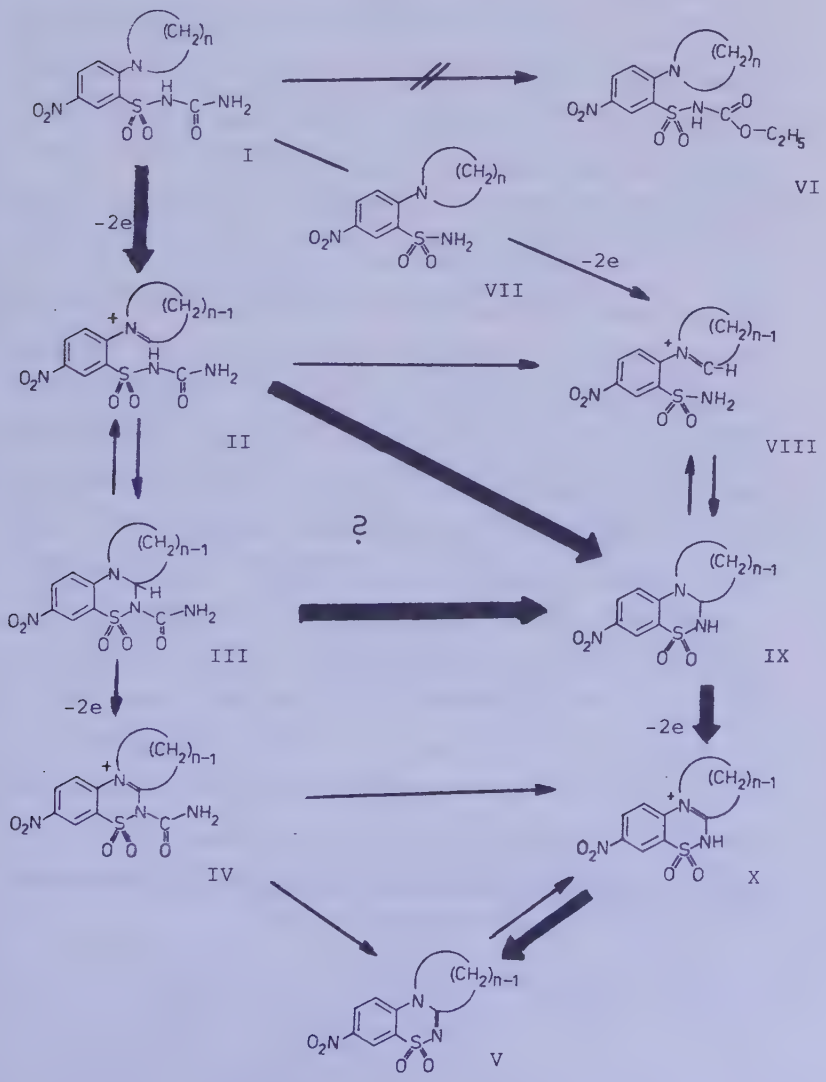
Reaktionsprodukt Nr.	Ausbeute	Hg-Abscheidung (bez. auf 4 Ox.Äq.)
Sulfonylamidin 29	15 %	45 % d.Th.
Sulfonamid 10	25 %	
Sulfonylcarbaminsäureester 51	28 %	

Mit diesem Versuch wurde bestätigt, daß bei längerer Reaktionszeit in nennenswertem Maße eine Umwandlung in den entsprechenden Sulfonylcarbaminsäureester 51 und in das Sulfonamid 10 stattfand. Derartige Umwandlungen der Ausgangsverbindung konnten jedoch nur eine größere Rolle spielen, weil die Dehydrierungsreaktion relativ langsam verlief.

Bei der dreistündigen Dehydrierung des entsprechenden Sulfonamidderivates 10 war das zweifach dehydrierte Produkt 29 nur in einer Ausbeute von 5 Prozent (Tab. 3) gewonnen worden, so daß auch hier eine Steigerung der Ausbeute durch Einsatz des Sulfonylharnstoffderivates zu verzeichnen war.

5.2.4. Konsequenzen für den Reaktionsmechanismus

Die Dehydrierungsversuche der Sulfonylharnstoffderivate liefen nach folgendem Mechanismus ab:



Auf Grund der Versuche konnten folgende Feststellungen zum Mechanismus der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Sulfonylharnstoffderivate getroffen werden:

Die Umsetzung der Ausgangsverbindung vom Typ I zum Sulfonylcarbaminsäureester VI kann in der Regel vernachlässigt werden. Die Umwandlung von I zum Sulfonamid VII und dessen Dehydrierung haben am Gesamtablauf nur einen sehr geringen Anteil. Der Hauptweg führt unter Erhaltung der Sulfonylharnstoffgruppe zum Iminiumion II.

Der als Zwischenprodukt isolierte Verbindungstyp IX könnte dann auf zwei Wegen entstehen: Der Harnstoffrest von II wird entweder gleichzeitig mit dem Angriff des Nucleophils unter sofortiger Bildung des Sulfonylaminals IX abgespalten oder nach Cyclisierung zu III. Nach Literaturangaben[60] zeigen hochsubstituierte Harnstoffe eine hohe Zerfallstendenz; Erklärungen für die beobachteten Spaltungen von Sulfonylharnstoffen werden dabei nicht gegeben[61,62]. Unter diesem Aspekt erscheint die Spaltung beim höher substituierten Produkt III zunächst wahrscheinlicher. Allerdings müßte dann Verbindung III faßbar sein, wenn nicht die

---

60) Ref. 53, Bd. 8, 4. Aufl., S. 166
61) A.Lawson und R.B.Tinkler, Chem. Rev. 70, 593 (1970)
62) F.Kurzer, Chem. Rev. 50, 1 (1952)

Spaltung sofort nach dem Ringschluß erfolgt. Eine derart schnelle Abbaureaktion würde annähernd einem synchronen Ablauf entsprechen. Sehr wahrscheinlich erfolgt die Entcarbamoylierung bei II gleichzeitig mit der Cyclisierung. Die übliche Aminomethylierung versagt nämlich bei Alkyl- und Acylderivaten von Harnstoffen, die keine freie NH_2-Gruppe mehr besitzen[63]. Bei Sulfonylharnstoffderivaten II erfolgt wegen der höheren Nucleophilie der Angriff auf das positiv geladene Zentrum schneller als bei den entsprechenden Sulfonamiden VIII, was die weitaus höhere Ausbeute an Sulfonylaminalen IX nach kurzer Reaktionszeit (20 min) erklärt.

Die Bedingungen für eine Dehydrierung unter Nachbargruppenbeteiligung sind im Prinzip erfüllt. Die Dehydrierung verläuft unter Entzug von insgesamt vier Elektronen. Auf die Existenz cyclisierter Zwischenverbindungen, die durch Entzug von zwei Elektronen entstanden, weisen nicht nur die als Endprodukte isolierten Sulfonylamidine V hin, sondern es konnten sogar Zwischenstufen des Typs IX isoliert werden. Es kann davon ausgegangen werden, daß die Sulfonylharnstoffgruppe als Nachbargruppe beschleunigend auf die Dehydrierungsreaktion wirkt.

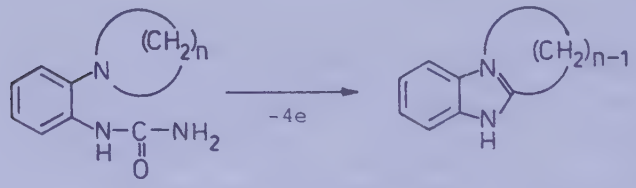
Zu beachten ist aber, daß die Spaltung der Sulfonylharnstoffgruppe nicht erst bei dem durch Entzug von insgesamt

---

63) W.I.Weaver, J.K.Simons und W.E.Baldwin, J. Am. Chem. Soc. 66, 222 (1944)

vier Elektronen entstandenen Iminiumion IV erfolgt, sondern schon bei Verbindung II oder III. Somit ist nicht die Substanz mit der ursprünglichen Nachbargruppe an der zweiten Dehydrierung beteiligt, sondern deren "entcarbamoyliertes" Produkt.

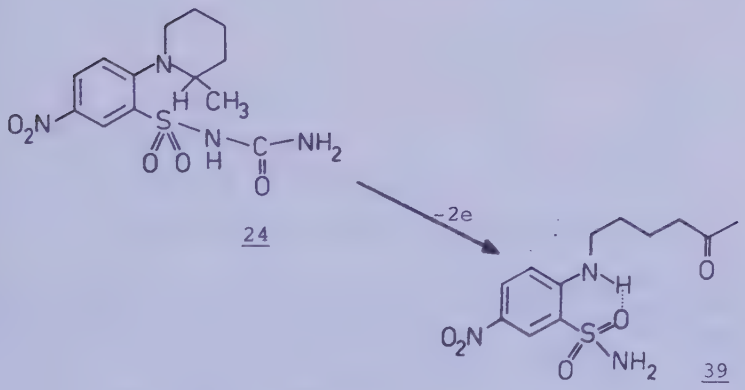
Dies erfordert eine Ergänzung der bisherigen Betrachtungsweise einer Zweistufendehydrierung von Harnstoffderivaten: Nach bisherigen Vorstellungen erfolgte der Abbau der Harnstoffgruppe bei Verbindungen vergleichbarer Struktur erst nach Entzug von insgesamt vier Elektronen, d.h. an einem zu IV analogen Produkt. So hatte man z.B. aus o-(tert. Amino)-phenyl-harnstoffen Amidine erhalten[56]:



Im Unterschied zu den Sulfonylharnstoffen konnte hier während der zweiten Dehydrierungsstufe eine Erweiterung des des aromatischen Systems eintreten; die zweite Stufe lief schneller ab als die erste, weshalb keine Zwischenprodukte isoliert werden konnten. Ein derartiger Reaktionsverlauf stellt den Normalfall einer Hg(II)-EDTA-Dehydrierung dar, wogegen ein Abbau der Harnstoffgruppe in der ersten Dehydrierungsstufe als Ausnahme anzusehen ist.

5.3. VERHALTEN DES PIPECOLINDERIVATES 24

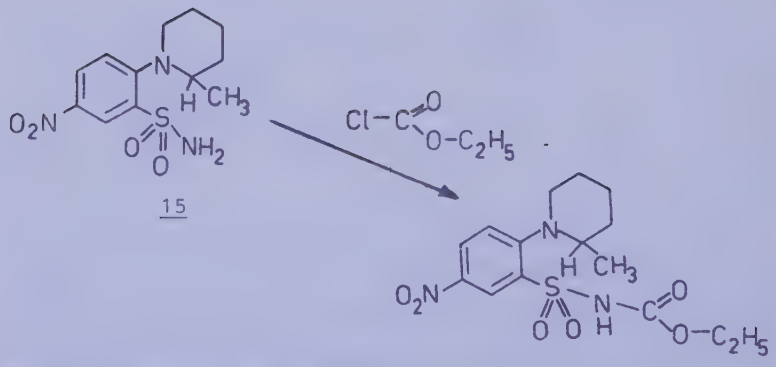
Zur weiteren Untersuchung der Sulfonylharnstoffderivate wurde das Pipecolinderivat 24, dessen Sulfonamidanaloges 15 unter Entzug von zwei Elektronen reagiert hatte, der Quecksilber(II)-EDTA-Deydrierung unterworfen:



Tab. 27: Dehydrierung von 24 (Reaktionszeit: 2 Stunden)

Reaktionsprodukt Nr.	Ausbeute	Hg-Absch. (bez.auf 2 Ox.Äq.)	Rückgew. Ausg.Subst. 24
39	92 %	113 % d.Th.	-

Die Reaktion wurde unter Zusatz von 8 Oxidationsäquivalenten Quecksilber(II)-EDTA durchgeführt. Bei der nahezu quantitativen Umsetzung wurde als einziges Reaktionsprodukt die Verbindung 39 isoliert, welche schon bei der Dehydrierung des Sulfonamides 15 entstanden war.
Auch hier sollte der Anteil einer möglichen Umwandlung des Sulfonylharnstoffes 24 in den entsprechenden Sulfonylcarbaminsäureester 69 abgeschätzt werden. Deshalb wurde 69 hergestellt und dehydriert:



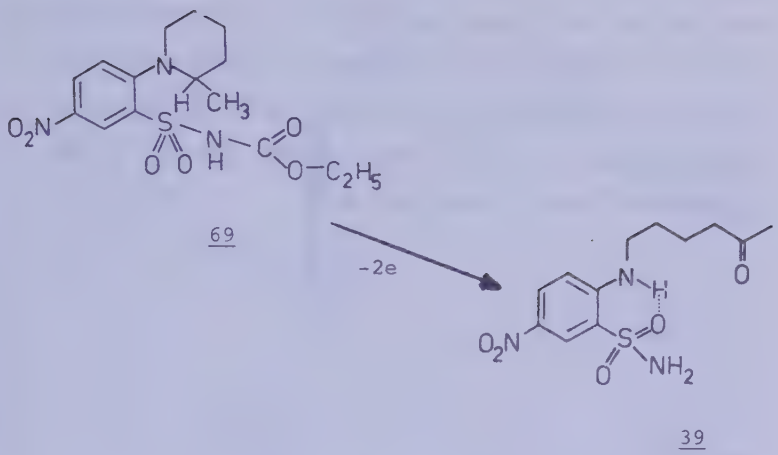
15

69

Tab. 28: Herstellung von 69

Endprodukt	Ausbeute	Schmp. [°C]
69	26 %	161

Die Herstellung erfolgte analog zu 50.



69

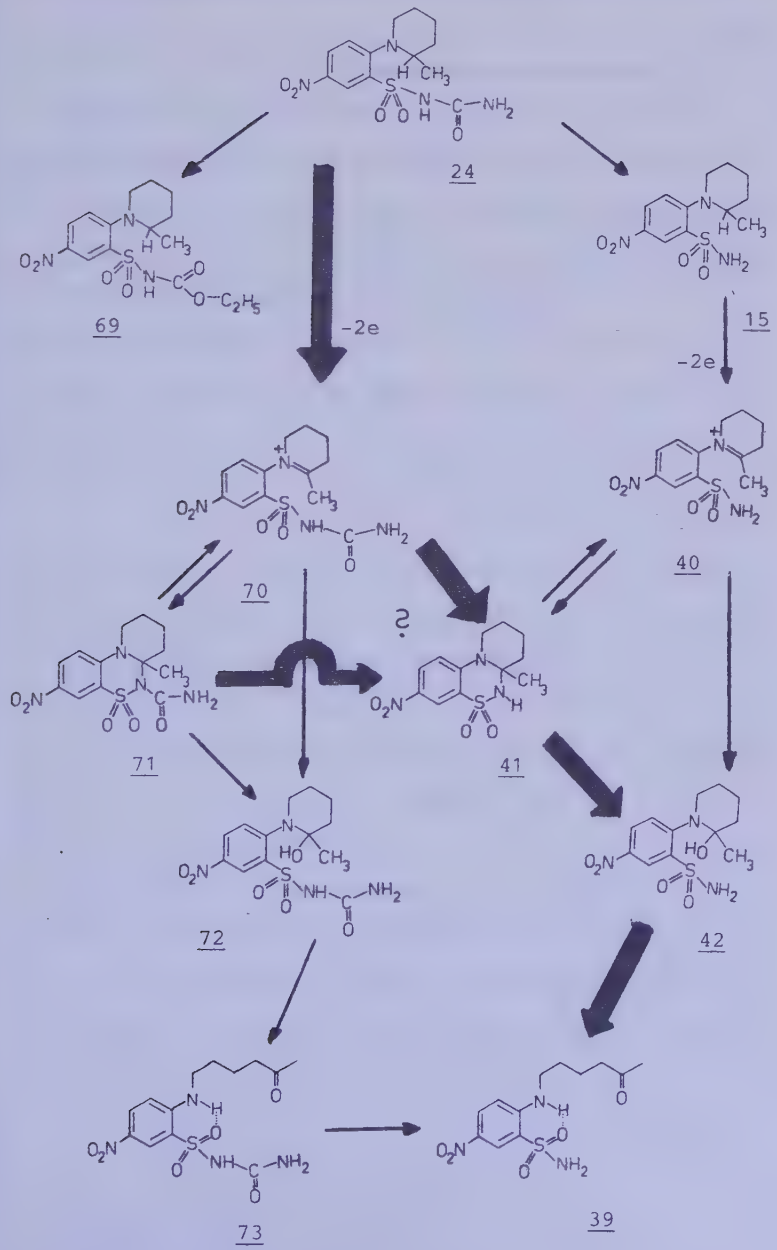
39

Tab. 29: Dehydrierung von 69 und Vergleich mit den Dehydrierungsergebnissen analoger Substanzen

Ausgangssubstanz Nr. (Reaktionszeit t)	Ausbeute an 39	Rückgew. d. Ausg.Subst.	Hg-Absch. (bez. auf 2 Ox.Äq.)
Sulfonylcarbaminsäureester 69 (t = 3Stunden)	54 %	28 %	71 %
Sulfonylharnstoff 24 (t = 2 Stunden)	92 %	-	113 %
Sulfonamid 15 (t = 3 Stunden)	74 %	-	120 %

Wegen der geringeren Ausbeute an 39 beim Sulfonamid- und insbesondere beim Sulfonylcarbaminsäureester war anzunehmen, daß bei der Dehydrierung des Sulfonylharnstoffderivates 24 die Hydrolyse zum Sulfonamid 15 nur eine untergeordnete und diejenige zum Ester 69 sogar nur eine vernachlässigbare Bedeutung hatte. Daraus ergab sich der nachstehende Reaktionsmechanismus:

5.3.1. Reaktionsmechanismus der Dehydrierung von 24



In Analogie zum Verlauf der Dehydrierung des entsprechenden Sulfonamidderivates 15 findet auch beim Sulfonylharnstoffderivat 24 ein Entzug von zwei Elektronen statt. Dies führt zum Gleichgewicht zwischen den Verbindungen 70, 71, 72 und 73. Die Spaltung des Sulfonylharnstoffrestes ist bei jeder dieser Substanzen ebenso wie bei der Ausgangssubstanz 24 im Prinzip möglich. Wie bei den entsprechenden Sulfonamidderivaten ist grundsätzlich auch dieses Gleichgewicht sehr wahrscheinlich auf die Seite von 73 verschoben, weil diese Substanz eine intramolekulare Stabilisierung durch Wasserstoffbrücken ermöglicht. Daher könnte man zunächst annehmen, daß die Entacylierung hauptsächlich bei 73 erfolgt.

Da 73 im Reaktionsansatz nicht gefunden wurde, müßte dieser Vorgang recht schnell ablaufen. Die Substanz 73 bietet jedoch von ihrer Struktur her keine Anhaltspunkte dafür, daß bei ihr eine Spaltung der Harnstoffgruppe schneller erfolgen sollte als bei der Ausgangssubstanz 24. Bei 24 kann auf Grund der durchgeführten Versuche als gesichert gelten, daß die Dehydrierung schneller vor sich geht als die Spaltung des Sulfonylharnstoffrestes. Deshalb wäre bei dem angenommenen Reaktionsverlauf eine Anreicherung und damit ein Nachweis von 73 zu erwarten. DC-Untersuchungen zeigten aber, daß schon kurz nach Beginn der Dehydrierung die Substanz 39 als das Reaktionsprodukt entstand.

Da die Dehydrierung des Sulfonylharnstoffderivates 24 zu einer höheren Ausbeute an 39 führt als diejenige des Sulfonamids 15 und schneller abläuft, ist eine Reaktionsbeteiligung der Sulfonylharnstoffgruppe anzunehmen. Dies kann durch Bildung des cyclisierten Zwischenproduktes 41 aus dem Iminiumion 70 erfolgen, indem Ringschluß und Spaltung des Harnstoffrestes synchron ablaufen. Jedoch ist auch eine Bildung von 71 mit sehr raschem Abbau zu 41 denkbar.

5.4. STRUKTURSICHERUNG DURCH SPEKTROSKOPISCHE METHODEN

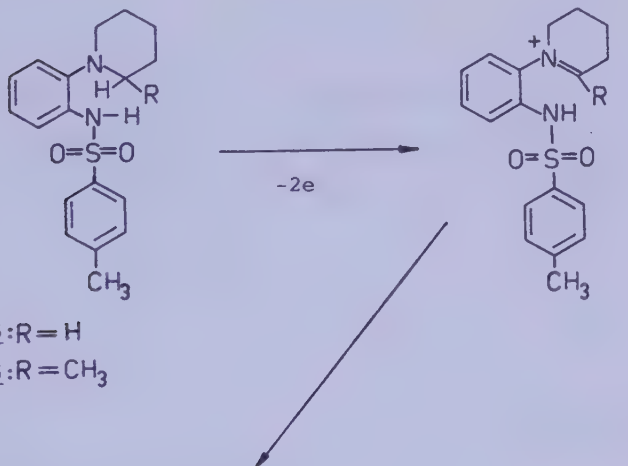
NMR-Spektroskopie

Die Sulfonylharnstoffderivate unterscheiden sich im wesentlichen von den entsprechenden Sulfonamiden durch die Signale der insgesamt drei Protonen an den beiden Stickstoffatomen der Harnstoffgruppe. Diese sind mit D_2O austauschbar.

Charakteristisch für die Sulfonylcarbaminsäureester sind vor allem das mit D_2O austauschbare acide H-Atom sowie die Protonen der Ethylgruppe des Esters.

6. N-[2-(TERT. AMINO)-PHENYL]-4-TOLUOLSULFONAMIDE

Bisher wurden Sulfonamidderivate mit Quecksilber(II)-EDTA dehydriert, deren Cyclisierung zu einem neuen Sechsring führte. Aus den folgenden Ausgangsverbindungen mußten im Falle eines Ringschlusses Substanzen mit einem neuen fünfgliedrigen Cyclus entstehen, welche tricyclische Derivate eines partiell hydrierten Benzimidazols darstellen:



25: R = H
26: R = CH_3

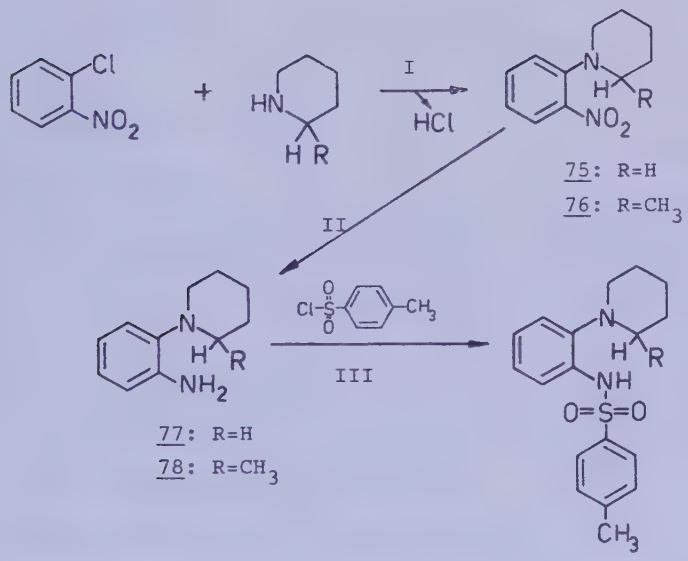
74: R = CH_3

- Bei Substanz 25 war eine zweifache Dehydrierung anzunehmen, da in der ersten Dehydrierungsstufe ein Intermediat mit trans-Verknüpfung möglich war. Als Endprodukt war ein Lactam zu erwarten, wenn die Sulfonamidgruppe erhalten blieb. Allerdings waren in früheren Dehydrierungsversuchen mit vergleichbaren Benzamidderivaten[7] Benzimidazole als Endprodukte isoliert worden.

- Bei der Dehydrierung von 26 schien ein Endprodukt des Typs 74 am wahrscheinlichsten. Andererseits waren Polymere als einzige Reaktionsprodukte gefunden worden, wenn bei der Ausgangsverbindung statt des Sulfonamidrestes eine primäre aromatische Aminogruppe vorhanden war[7].

6.1. DARSTELLUNG

Die Darstellung erfolgte aus o-Chlor-nitrobenzol:



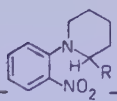
75: R=H
76: R=CH_3

77: R=H
78: R=CH_3

25: R=H
26: R=CH_3

6.1.1. Zu Reaktion I :

Tab. 33:

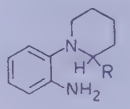


Reaktionsprodukt Nr.	Ausbeute	Schmp.[°C]
75 : R = H	83 %	74 77 - 77,5[64]; 77[9]
76 R = CH_3	64 %	Perchlorat: 170 170 - 172[9]

64) M.K.Seikel, J. Am. Chem. Soc. 62, 750 (1940)

o-Chlor-nitrobenzol wurde mit der dreifachen molaren Menge des sekundären Amins einige Stunden erhitzt.

6.1.2. Zu Reaktion II :



Tab. 34:

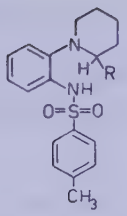
Reaktionsprodukt Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	H_2-Verbrauch
77: R = H	94 %	47 45 [9)] 45,5 [65)]	114 %
78: R = CH_3	87 %	Sdp_1 93 Sdp_1 90-91 [9)]	108 %

Die Reduktion der Nitrogruppe erfolgte mit elementarem Wasserstoff und Palladium-Kohle als Katalysator [50,51,52)].

---

65) E.Lellmann und R.Just, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 2103 (1891)

6.1.3. Zu Reaktion III :



Tab. 35:

Reaktionsprodukt Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]
25: R = H	87 %	121
26: R = CH_3	88 %	106

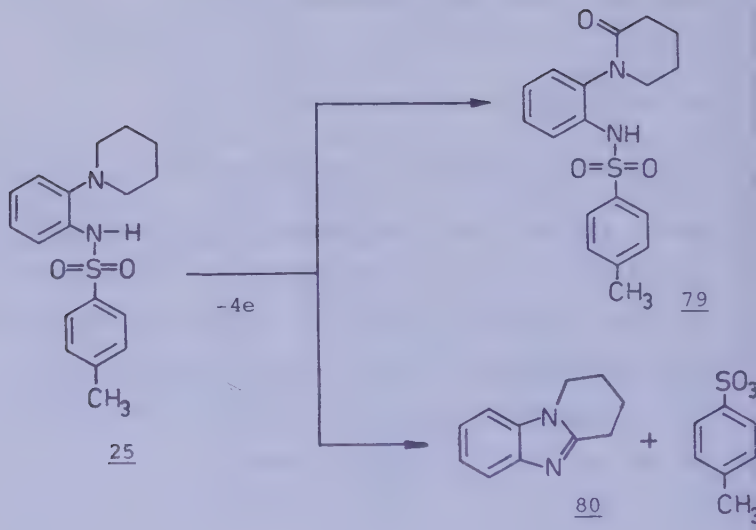
Zur Lösung des jeweiligen sekundären Amins in trockenem Pyridin wurde eine äquivalente Menge p-Toluolsulfochlorid in kleinen Anteilen gegeben[66]. Dann wurde einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Wasser wurde das Rohprodukt ausgefällt, welches durch Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt wurde.

---

66) M.Hultquist, R.Germann, J.Webb, W.Wright, B.Roth, J.Smith und Y.Subbarow, J. Am. Chem. Soc. 73, 2558 (1951)

6.2. DEHYDRIERUNG

6.2.1. Piperidinderivat 25

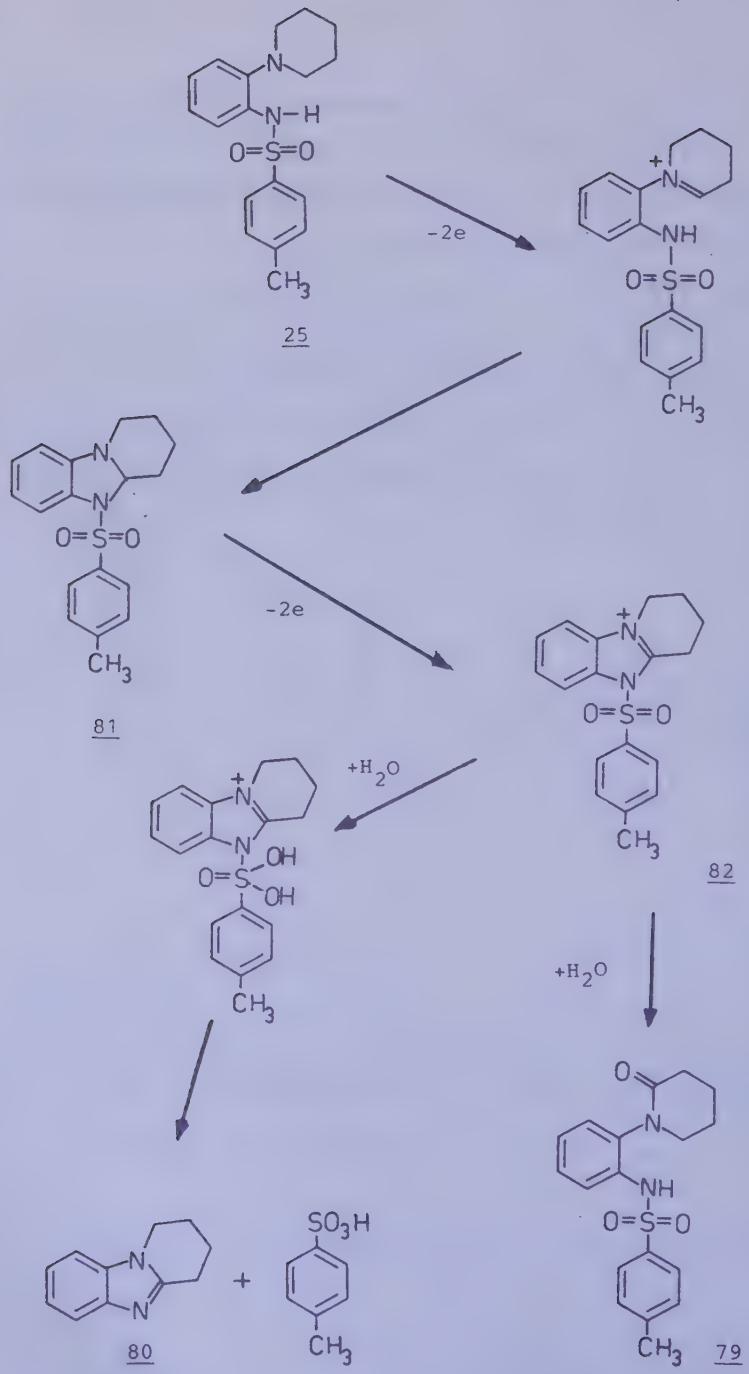


Tab. 36: Dehydrierung von 25

Reaktionsprodukt Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	Hg-Abscheidung (bez. auf 4 Ox.Äq.)
79	1 %	147	96 %
80	74 %	100 101 [9)]	

Die Reaktion wurde unter Standardbedingungen in 50proz. Ethanol durchgeführt und die Reaktionszeit auf drei Stunden verlängert, so daß mittels DC schließlich keine Ausgangssubstanz mehr zu erkennen war.
Außer den in Tab. 36 aufgeführten Produkten konnte p-Toluolsulfonsäure in einer Ausbeute von 21 Prozent isoliert werden. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigten, daß kein p-Toluolsulfonsäureethylester vorhanden war.

Diese Ergebnisse begründeten den Verlauf der Reaktion nach folgendem Schema:

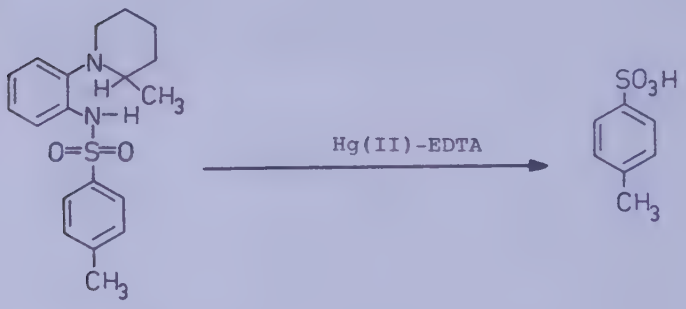

-2e
25
-2e
81
82
+H2O
+H2O
79
80

Es handelt sich um eine Zweistufendehydrierung mit Nachbargruppeneffekt, was sich in der Isolierung des Amidins 80 und des Lactams 79 zeigt. Ein ähnliches Verhalten wie 25 hatte das analoge Benzamid[7] gezeigt, jedoch wurde dort der Säurerest zum entsprechenden Ethylester umgesetzt und kein Lactam gefunden. Die Stabilisierung der durch Entzug von vier Elektronen aus 25 entstehenden Iminium-Zwischenstufe 82 führt hauptsächlich unter Abspaltung von p-Toluolsulfonsäure zum Benzimidazolderivat 80, während die Hydrolyse zum Lactam 79 als Nebenreaktion einzustufen ist.

6.2.2. Pipecolinderivat 26

Ergebnisse der Dehydrierung

Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 26 ergab p-Toluolsulfonsäure und polymere Substanzen:



26

Außer dem Versuch unter Standardbedingungen (8 Oxidationsäquivalente Quecksilber(II)-EDTA) wurde eine Dehydrierung unter milderen Bedingungen durchgeführt. Bei diesen Reaktionsansätzen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

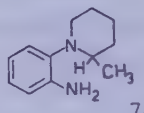
Tab. 37: Dehydrierung von 26

	Versuch 1	Versuch 2
Zugesetzte Menge Hg(II)-EDTA	8 Ox.äq.	4 Ox.äq.
Temperatur [°C]	100	80
Reaktionszeit	3 Stunden	1 Stunde
Hg-Absch. (bez. auf 2 Ox.Äq.)	218 % d.Th.	188 % d.Th.
Isolierte Toluol-sulfonsäure	39 %	32 %
Rückgew. Ausg.Subst. 26	-	10 %

Auch bei Anwendung schonenderer Bedingungen wurde also kein definiertes Dehydrierungsprodukt erhalten. Im Massenspektrum des polymeren Materials wurde kein auf Quecksilber deutendes Signal entdeckt, so daß von der Abwesenheit merkurierter Produkte ausgegangen werden konnte.
Der Ablauf der Reaktion war somit nicht mit der Dehydrierung des entsprechenden Benzamidderivates[7)] vergleichbar, die unter Entzug von zwei Elektronen zu einem Ringschluß geführt hatte, sondern vergleichbar mit derjenigen des

analogen o-Phenylendiamins 78, welche ebenfalls nur polymere Produkte geliefert hatte[7]. Diese Reaktion von 78 wurde wiederholt:

Tab. 38:

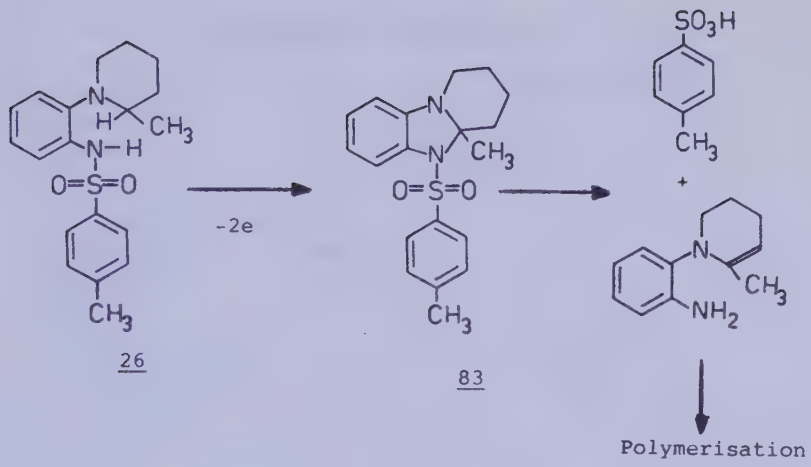


78

Zugesetzte Menge Hg(II)-EDTA:	4 Ox.Äq.
Temperatur [°C]	80
Reaktionszeit:	1 Stunde
Hg-Absch. (bez. auf 2 Ox.Äq.)	192 % d.Th.
Rückgew. Ausg.Subst. 78	-

Diese Dehydrierung von 78 verlief ähnlich wie diejenige von 26. Beide Reaktionsansätze färbten sich kurz nach Reaktionsbeginn dunkelblau, dann schwarz. Die erhaltene teerartige Substanz blieb auf dem DC mit Kieselgel mit Chloroform/Essigester-(80/20)-Gemisch auf der Startlinie. Wurde ein Fließmittelgemisch aus Chloroform und Pyridin (80/20) eingesetzt, so bildete sich ein Schweif von der Startlinie bis zur Fließmittelfront, der braun gefärbt war.

Auf Grund der Dehydrierungsversuche mit Pipecolinderivaten war folgender Reaktionsablauf am wahrscheinlichsten:



26 83

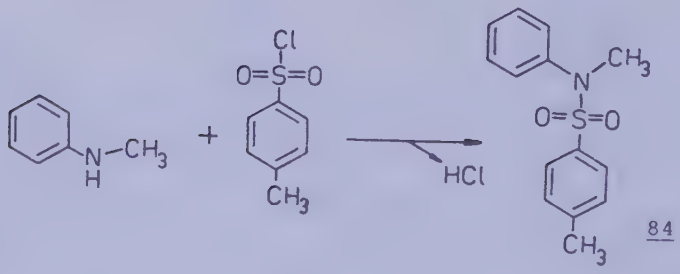
In Analogie zur Dehydrierung des entsprechenden Benzamidderivates[7] kann zunächst eine Dehydrierung unter Entzug von zwei Elektronen erfolgen. Aus dem entstehenden Produkt wird p-Toluolsulfonsäure abgespalten,und es können Enaminbildung und Polymerisierung folgen.

6.2.2.2. Ergänzung: Darstellung und Dehydrierung von N-Methyl-toluolsulfanilid (84)

Um zu untersuchen, ob Verbindungen mit der Struktur eines N-disubstituierten Sulfonamids eine gewisse Tendenz zur Zersetzung zeigten, wurde die Modellsubstanz 84 darge-

stellt[67] und Dehydrierungsbedingungen unterworfen.

- Herstellung:



84

Tab. 39:

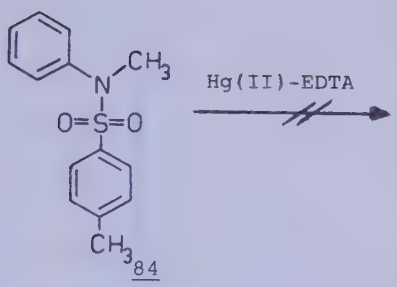
Reaktionsprodukt Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]
84	87 %	89 93,5-94,5[68]

Zur Herstellung von 84 wurde N-Methylanilin mit der doppelten Menge p-Toluolsulfochlorid in wäßriger Kalilauge umgesetzt.

---

67) Ref. 53 , Bd. 2, 4. Aufl., S. 488

68) F.Bergel und H.Döring, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 844 (1928)



84

84 wurde 3 Stunden unter Dehydrierungs-Standardbedingungen gehalten. Danach konnten 89 Prozent der Ausgangsverbindung zurückgewonnen werden. Die Quecksilberabscheidung betrug 4 Prozent der Theorie, bezogen auf 2 Oxidationsäquivalente. Demnach war die Struktur eines N-disubstituierten Sulfonamids nicht grundsätzlich hydrolyseempfindlich.

Allerdings sind in der Literatur Spaltungen der SO_2-N-Bindung bekannt[69,70,71,72]. Für diese Spaltungen und Umlagerungen wird jedoch keine Erklärung gegeben.

---

69) Ref. 62, S. 21

70) H.J.Backer und H.D.Moed, Bull. Soc. Chim. Belg. 57, 211 (1968)

71) A.Lawson und B.Tinkler, Chem. Rev. 70, 593 (1970)

72) Ref. 53, Bd. 9, 4.Aufl., S. 641

6.3. SPEKTROSKOPISCHE STRUKTURANALYSE

Das Hauptprodukt 80 der Dehydrierung von 25 entspricht in seinen spektroskopischen Eigenschaften früheren Angaben[9].

NMR-Spektroskopie

Das NMR-Spektrum des in geringer Menge entstandenen Lactams 79 zeigt folgende Charakteristika:

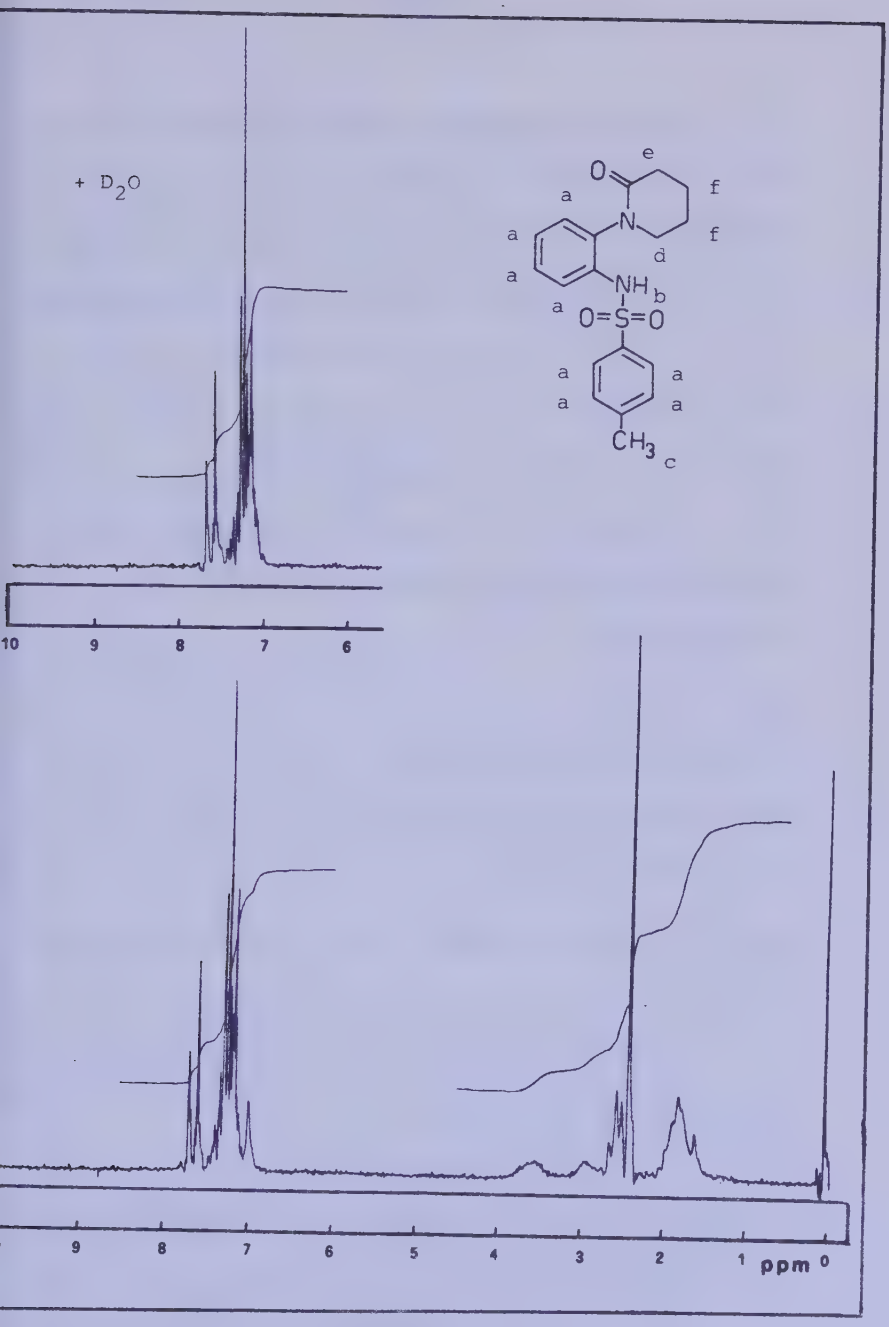


Abb. 13: ^{1}H-NMR-Spektrum von 79 in $CDCl_3$ (80 MHz)

Bei tiefstem Feld sieht man zwischen 7,1 und 7,7 ppm die Signale der insgesamt 8 aromatischen Protonen H_a als Multiplett. Dann erscheint bei 7 ppm das Singulett des mit D_2O austauschbaren Amid-Protons H_b. Von den beiden Protonen H_d in Nachbarschaft zum N-Atom des Piperidonringes tritt eines bei 3,5 ppm, das andere zwischen 2,8 und 3,1 ppm in Resonanz; sie sind also nicht mehr magnetisch äquivalent. Die beiden Protonen H_e ergeben ein grobes Triplett bei 2,5 ppm. Bei höherem Feld folgt das Signal der drei Methylprotonen H_c bei 2,4 ppm. Bei höchstem Feld zeigen die vier aliphatischen Protonen H_f ein Multiplett zwischen 1,5 und 2,0 ppm.

IR-Spektroskopie -

Die Lactamstruktur von 79 verursacht im IR-Spektrum eine Bande bei 1630 cm^{-1}.

Massenspektren

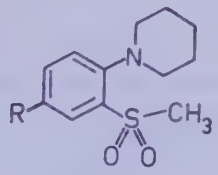
Alle Massenspektren enthalten den erwarteten Molekülionenpeak. Das Spektrum von 79 zeigt charakteristische Fragmente eines Piperidons [73].

---

73) A.M.Duffield, H.Budzikiewicz und C.Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 86, 5536 (1964)

7. O-AMINOPHENYL-METHYL-SULFONE

Zur weiteren Untersuchung des Anwendungsbereiches der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung wurden C-H-acide Verbindungen hergestellt und der Dehydrierung unterworfen:



27: R = H

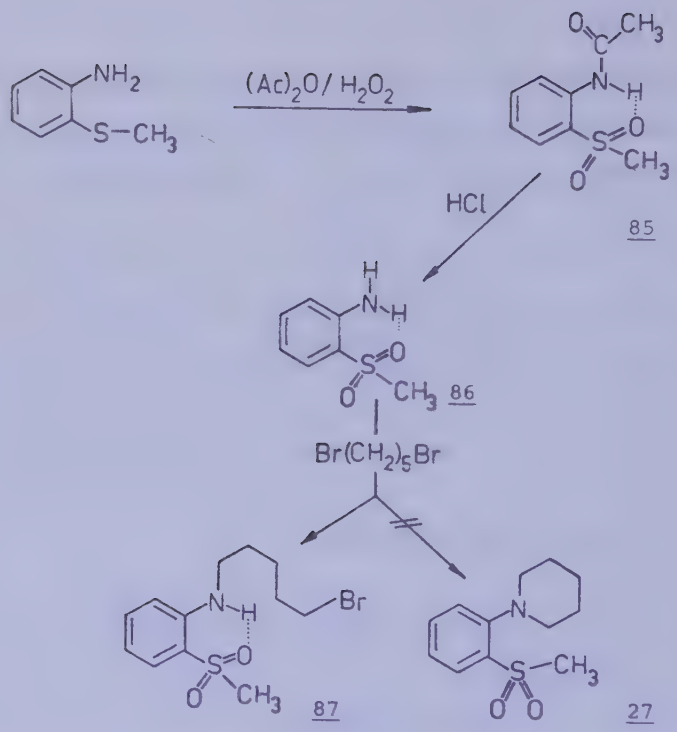
28: R = NO_2

7.1. HERSTELLUNGSMETHODEN

Zur Herstellung von 27 wurden zwei Methoden erprobt:

7.1.1. 1. Herstellungsmethode

Als Ausgangssubstanz wurde 2-Methylmercapto-anilin verwendet:



Tab. 40: Herstellung des Zwischenproduktes 86

Verbindung Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]
86	48 %	72; 65 - 66[74)]

74) T.Zincke und G.Siebert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 48, 1246 (1915)

Die Thioäthergruppe des N-Methylmercaptoanilins wurde mit Wasserstoffperoxid in essigsaurer Lösung zur Sulfongruppe oxidiert, während die Aminogruppe durch Acetylierung geschützt blieb [74]. Durch Verseifen in ethanolischer Salzsäure wurde daraus das primäre aromatische Amin 86 gewonnen.

Die Umsetzung von 86 mit 1,5-Dibrompentan wurde in verschiedenen Varianten versucht, wobei äquivalente Mengen des Amins 86 und des 1,5-Dibrompentans eingesetzt wurden:

Tab. 41: Reaktion von 86 mit 1,5-Dibrompentan

Versuch Nr.	Lösungsmittel	Zusatz von	Reakt.-zeit	Temp.d. Ölbades [°C]	Ausbeute 87	Rückgew. 86
1 [75,76]	Toluol	Na_2CO_3	28 h	120	-	94 %
2	-	Na_2CO_3	3 h	180	2 %	57 %
3 [77]	Amylalkohol	K_2CO_3	16 h	130	-	62 %
4	DMSO	Na_2CO_3	3 h	190	-	50 %

75) A.H.Sommers und S.E.Aaland, J. Am. Chem. Soc. 75, 5280 (1953)

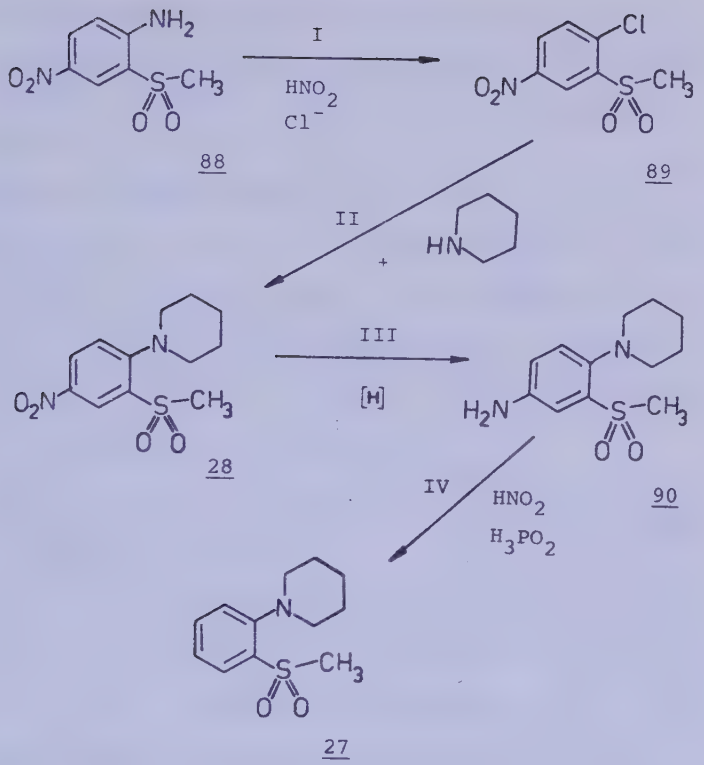
76) A.H.Sommers, J. Am. Chem. Soc. 78, 2439 (1956)

77) A.Lüttringhaus und H.Gralheer, Justus Liebigs Ann. Chem. 550, 88 (1941)

Das erwünschte Produkt 27 war in keinem Versuch entstanden.
Wurde unter den üblichen Bedingungen mit Toluol als Lösungsmittel gearbeitet, so wurde die Ausgangssubstanz 86 nahezu quantitativ zurückerhalten. Um die Reaktionstemperatur zu erhöhen, wurde ohne Lösungsmittel gearbeitet oder ein höhersiedendes verwendet. Dabei entstand jeweils eine schwarzbraune teerige Masse, aus der große Mengen an Ausgangssubstanz 86 isoliert wurden; beim Arbeiten ohne Lösungsmittel wurde außerdem eine sehr geringe Menge 87 als gelbes Öl gefunden.
Daher wurde dieser Weg zur Herstellung von 27 nicht weiter verfolgt.

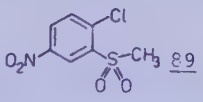
7.1.2. 2. Herstellungsmethode

Erfolgreich war die Herstellung von 27 auf folgende Weise:



7.1.2.1. Zu Reaktion I[78,79)]

Tab. 42:



89

Reaktionsprodukt	Ausbeute	Schmp. [°C]
89	51 %	169

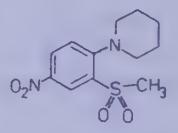
78) Ref. 53, Bd. 5/3, 4. Aufl., S. 851

79) H.H.Hodgson und J.Walker, J. Chem. Soc. 1933, 1621

Die Ausgangssubstanz 88 war in der üblicherweise für Diazotierungen mit anschließender Sandmeyer-Reaktion verwendeten konzentrierten Salzsäure nicht löslich. Deshalb wurde in konzentrierter Schwefelsäure unter Eiskühlung diazotiert, dann das gleiche Volumen Eisessig zugesetzt, wobei die Temperatur unter 30°C gehalten wurde. Diese Diazoniumsalzlösung wurde zu einer Lösung von Kupfer(I)-chlorid[80] in konzentrierter Salzsäure getropft. Nach beendeter Stickstoffentwicklung wurde erwärmt.

7.1.2.2. Zu Reaktion II

Tab. 43:



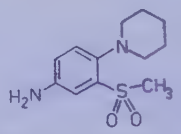
28

Reaktionsprodukt	Ausbeute	Schmp. [°C]
28	76 %	155

Verbindung 89 wurde mit der vierfachen molaren Menge Piperidin in Ethanol erhitzt.

7.1.2.3. Zu Reaktion III

Tab. 44:



90

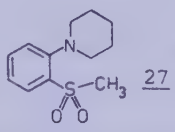
Reaktionsprodukt	Ausbeute	Schmp. [°C]	H_2-Verbrauch
90	88 %	182	110 % d.Th.

80) E.Pfeil, Angew. Chem. 65, 155 (1953)

Die Nitrogruppe wurde mit Wasserstoff und Palladium-Kohle als Katalysator zur Aminogruppe reduziert.

7.1.2.4. Zu Reaktion IV

Tab. 45:



27

Reaktionsprodukt	Ausbeute	Schmp. [°C]
27	66 %	54

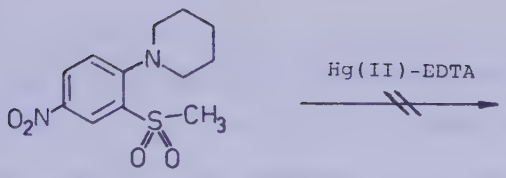
Die Entfernung der Nitrogruppe wurde durch Diazotieren und Verkochen durchgeführt.

7.2. DEHYDRIERUNG

7.2.1. Verhinderung der Dehydrierungsreaktion durch eine Nitrogruppe

Eine Nitrogruppe in p-Stellung zur tertiären Aminfunktion hatte bisher zur Folge, daß die Ausbeute an dehydrierten Produkten sank. Auch bei einer Substanz mit CH-acider Nachbargruppe sollte geprüft werden, wie groß dieser Einfluß war. Daher wurde Verbindung 28 als Ausgangssubstanz für eine Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung verwendet. Lösungsversuche zeigten, daß 28 in Wasser und dessen Gemischen mit organischen Flüssigkeiten schlecht löslich war und trotz Erwärmens zumeist ausfiel, so auch aus der für Dehydrierungsansätze häufig verwendeten 50prozentigen ethanolischen Lösung. Jedoch wurde gefunden, daß sich 28 in einem 50prozentigen Gemisch aus Wasser und N-Methylacetamid für eine Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung ausreichend löste. Daher wurden zwei Dehydrierungsversuche durchgeführt:

- Versuch 1 : In einer 50prozentigen ethanolischen Lösung, woraus die Substanz teilweise ausfiel.
- Versuch 2 : In einem Gemisch aus gleichen Teilen N-Methylacetamid und Wasser.



28

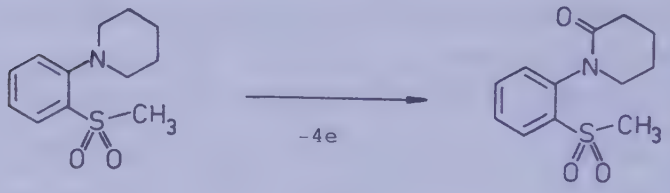
Tab. 47: Dehydrierungsversuche mit 28

Versuch Nr.	Dehydrierte Produkte	Rückgewon. Ausg.Subst. 28	Hg-Absch.(bez. auf 4 Ox.Äq.)
1	-	84 %	5 %
2	-	78 %	5 %

Es wurden jeweils 8 Oxidationsäquivalente Quecksilber(II)-EDTA zugesetzt, und die Reaktionszeit betrug bei beiden Versuchen 4 Stunden. Danach waren die Ansätze immer noch gelb gefärbt. Mit dünnschichtchromatographischen Untersuchungen konnte außer der Ausgangssubstanz keine Verbindung gefunden werden. Das Ausbleiben der Dehydrierung ließ sich mit der schlechten Löslichkeit von 28 in Wasser und dessen Gemischen sowie mit der stark desaktivierenden Wirkung der Nitrogruppe auf die p-ständige Aminfunktion begründen.

7.2.2. Die Methylsulfonylfunktion als CH-acide Nachbargruppe

Zur Dehydrierung von 27 wurden 8 Oxidationsäquivalente Quecksilber(II)-EDTA pro Mol Ausgangsverbindung eingesetzt:



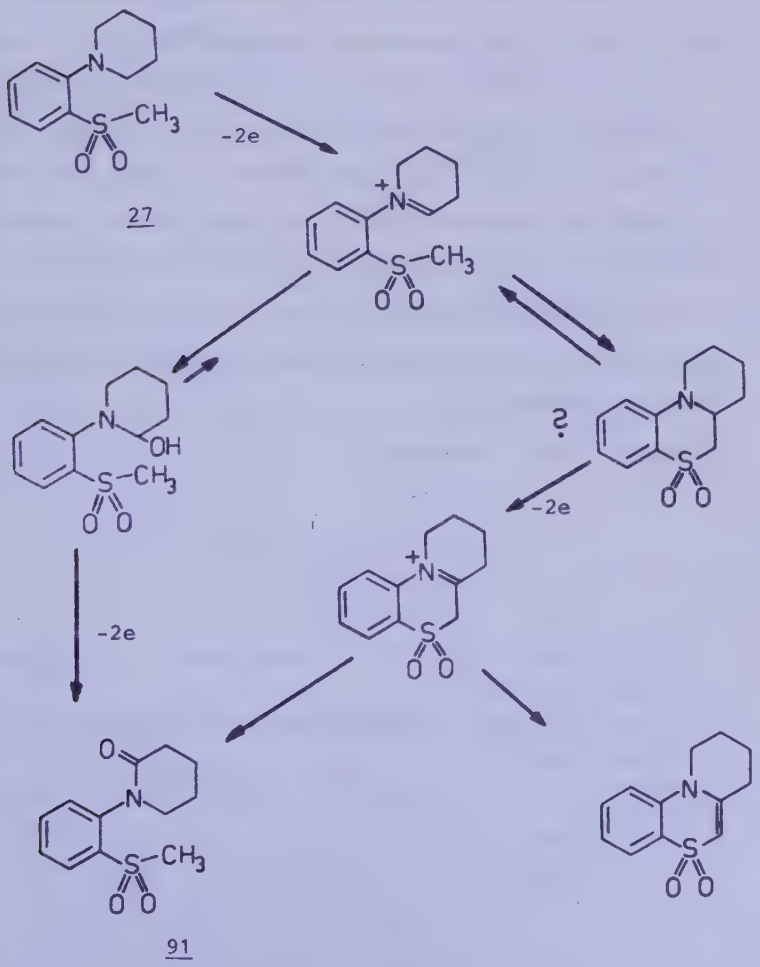
27 91

Tab. 46: Dehydrierung von 27

Endprodukt Nr.	Ausbeute	Schmp. [°C]	Hg-Abscheidung (bez. auf 4 Ox.Äq.)
91	43 %	150	111 % d.Th.

Da der Schmelzpunkt der Substanz 27 mit 54°C ziemlich niedrig lag, wurde im Zustand der Schmelze dehydriert und auf den sonst üblichen Zusatz von Ethanol verzichtet. Der Vorteil dieser Methode lag darin, daß im Reaktions-

ansatz höhere Temperaturen herrschten als bei Anwesenheit von Ethanol, was die Reaktion begünstigte. Nach einstündiger Reaktion wurde noch mittels DC Ausgangssubstanz gefunden, und so wurde die Reaktionszeit auf 2,5 Stunden verlängert. Da außer dem Lactam 91 keine anderen Dehydrierungsprodukte festgestellt wurden, verlief die Dehydrierung nach folgendem Schema:



Sulfone gehen übliche Mannichreaktionen nicht ein[81]. Wahrscheinlich entsteht das Lactam 91 durch Oxidation der Carbinolamin-Zwischenstufe. Erstaunlich ist die hohe Ausbeute an Lactam, die bei vergleichbaren Amindehydrierungen ohne Nachbargruppenbeteiligung sehr viel niedriger lag (bei ca. 15 %)[82]. Dies macht eine Beeinflussung durch die Sulfonylgruppe wahrscheinlich. Sollte dabei eine Cyclisierung erfolgen, so wäre ein Auffinden von Benzothiazinderivaten zu erwarten, denn derartige Substanzen erwiesen sich als relativ stabil[83]. Cyclisierte Substanzen wurden aber in den Dehydrierungsansätzen nicht entdeckt. Möglicherweise wird nach Entzug von zwei Elektronen durch den Einfluß der Methylsulfonylgruppe das Gleichgewicht von der Iminiumverbindung zum Carbinolamin verschoben, welches dann in relativ großer Menge als Substrat für die Oxidation zu 91 zur Verfügung steht.

---

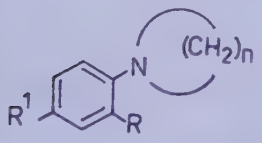
81) H.Hellmann und G.Opitz, Justus Liebigs Ann. Chem. 605, 141 (1957)

82) H.Möhrle und C.Miller, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 160 (1983)

83) G.Pagani und S.B.Pagani, Tetrahedron Lett. 1968,1041

Zusammenfassung

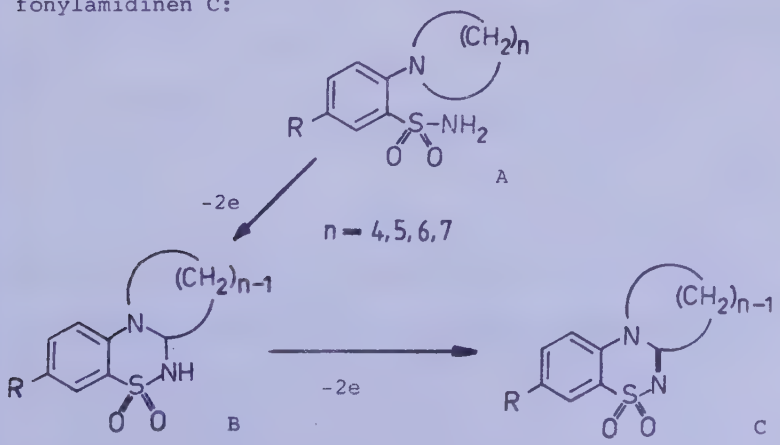
Für die Überprüfung der Fähigkeit nucleophiler Funktionen zur Nachbargruppenbeteiligung bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung cyclischer tertiärer Amine wurden Modellsubstanzen folgenden Typs - großenteils erstmals - dargestellt:



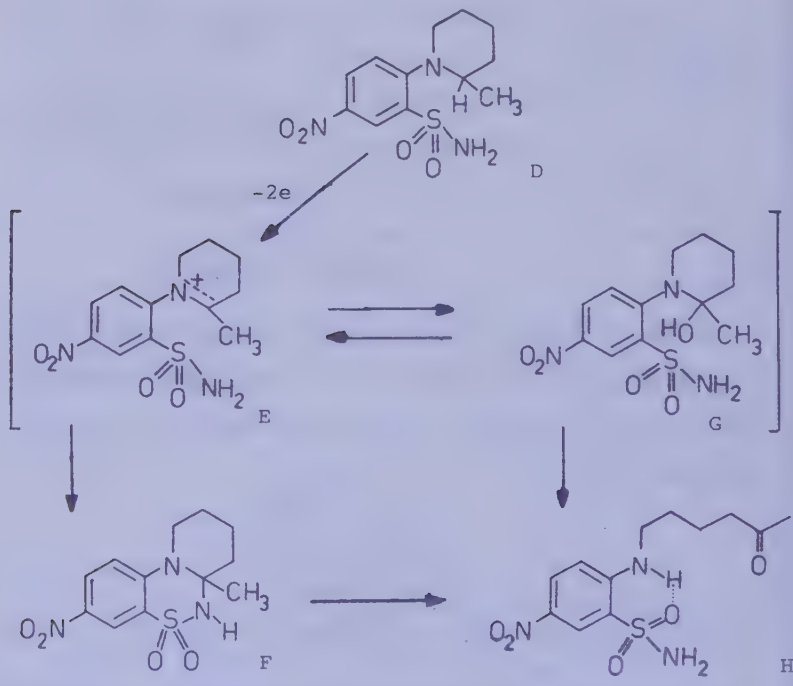
$R =$ $-SO_2NH_2$, $-SO_2-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2$, $-NH-SO_2-C_6H_4-CH_3$, $-SO_2-CH_3$

$R^1 =$ $-H$, $-NO_2$

Die Dehydrierung der Sulfonamidderivate A mit cyclischen tertiären Aminogruppen führt bei entsprechend langer Reaktionszeit unter Entzug von vier Elektronen zu den Sulfonylamidinen C:



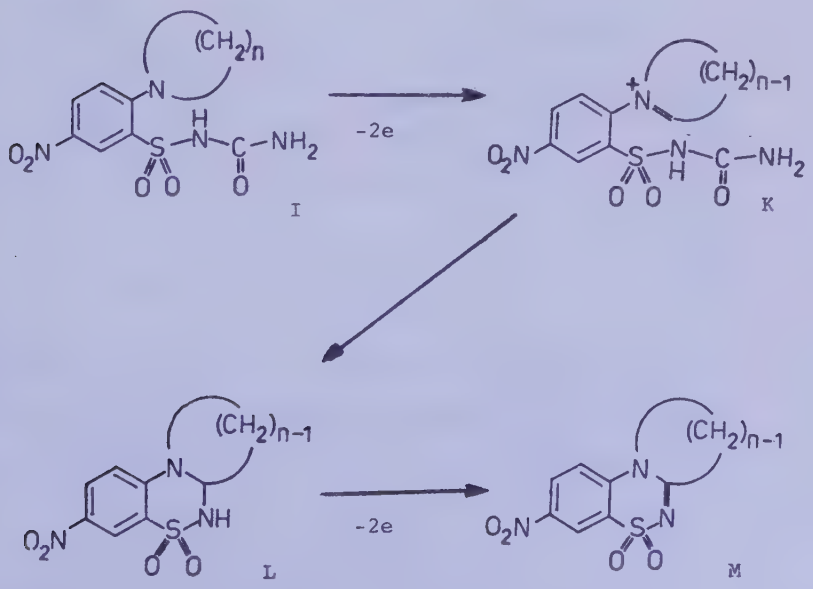
Die Zwischenstufen B mit Sulfonylaminalstruktur, als Produkte einer intramolekularen Mannichreaktion, können dünnschichtchromatographisch nachgewiesen und auch isoliert werden. Dies beweist den Mechanismus eines Nachbargruppeneffekts und belegt gleichzeitig, daß - im Gegensatz zu bisherigen Beobachtungen - die erste Dehydrierung schneller abläuft als die zweite.



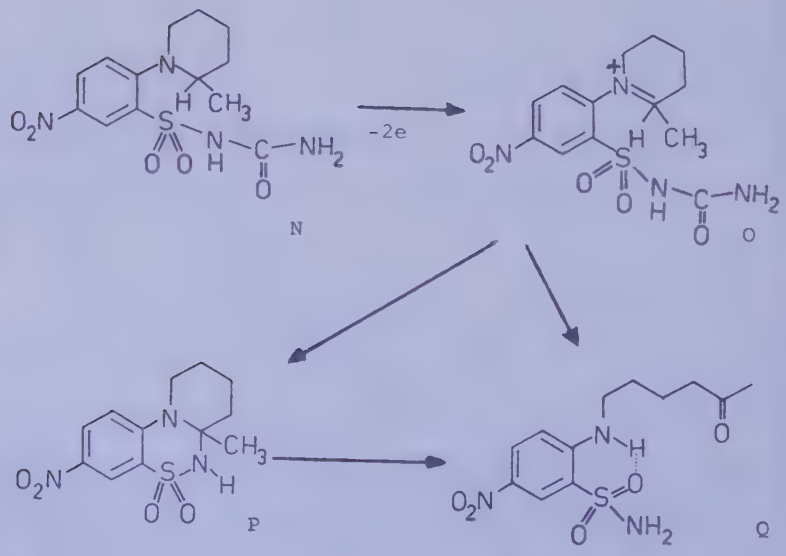
Bei dem Pipecolinderivat D erfolgt nur eine einfache Dehydrierung unter primärer Bildung des tertiären Carbenium-Ions E. Als Endprodukt wurde jedoch nicht das erwartete

cyclische Aminal F erhalten, sondern das unter Ringöffnung des Heterocyclus entstandene N-sekundäre Aminoketon H. Dies legt die Annahme nahe, daß ein Gleichgewicht zwischen E, dem Carbinol G und dem ringoffenen Produkt H vorliegt, das zugunsten der Carbonylverbindung H verschoben wird, weil hier eine Stabilisierungsmöglichkeit durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke besteht. Aufgrund der Ergebnisse bei dem entsprechenden Harnstoffderivat ist aber auch eine cyclische Zwischenstufe F vor der Ringöffnung nicht auszuschließen.

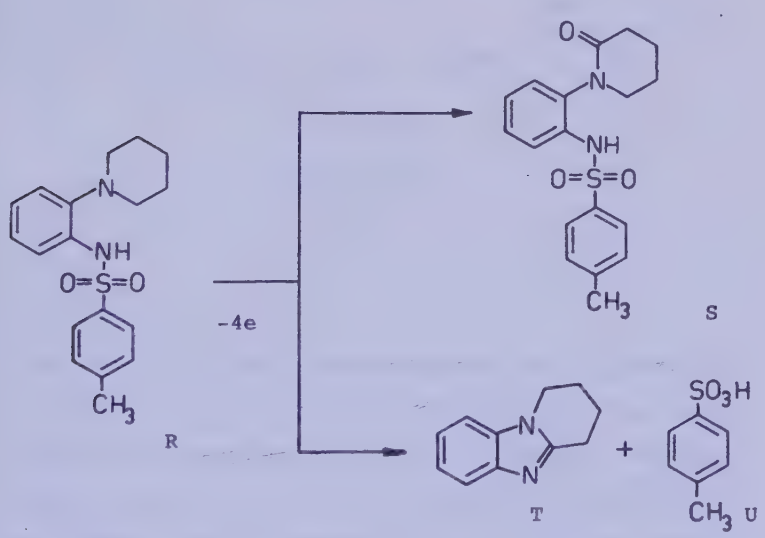
Das o-Dimethylaminobenzolsulfonamid wird durch Quecksilber(II)-EDTA erwartungsgemäß nicht dehydriert, während bei der Diethylaminoverbindung ein Zweielektronenentzug eintritt, wobei unter Hydrolyse Acetaldehyd und das Monoethylaminderivat entstehen.



Sulfonylharnstoffe I liefern bei der Dehydrierung die Sulfonylamidine M, und zwar in höheren Ausbeuten als die entsprechenden Sulfonamide. Als isolierbare Zwischenprodukte treten die Sulfonylaminale L auf, die keine Harnstoff-Funktion mehr besitzen. Sehr wahrscheinlich erfolgt die Abspaltung der Carbamoylgruppe synchron mit der Cyclisierung des Iminium-Ions K oder aber extrem rasch nach dem Ringschluß. Wegen der höheren Nucleophilie des Sulfonylharnstoffrestes läuft die erste Stufe der Dehydrierung schneller ab als bei den entsprechenden Sulfonamidderivaten.

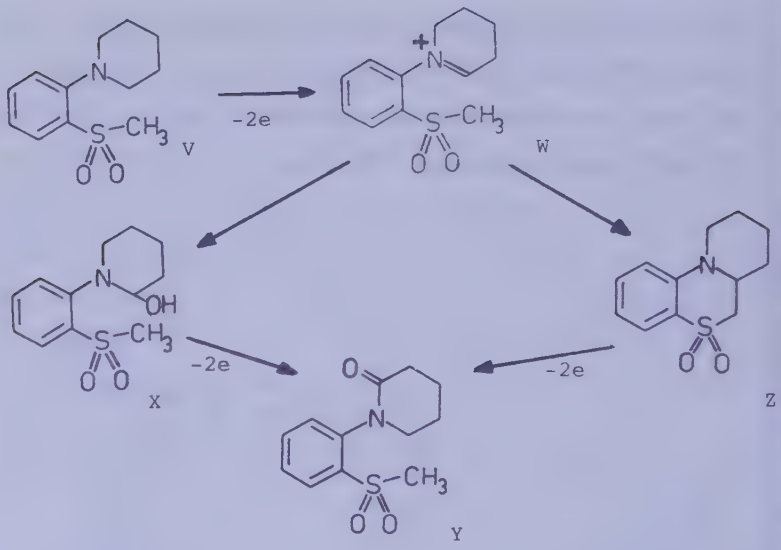


Beim Pipecolinderivat N bewirkt eine einfache Dehydrierung ebenfalls die Spaltung des Harnstoffrestes und die Öffnung des Pipecolinringes. Die Ausbeute an Aminoketon Q ist höher als bei der Dehydrierung des entsprechenden Sulfonamides. Wahrscheinlich verläuft die Reaktion über das cyclische Zwischenprodukt P, denn sonst wäre der Verlust der Carbamoylgruppe nicht plausibel.



N-(2-Piperidino-phenyl)-4-toluolsulfonamid R ergibt nach doppelter Dehydrierung unter Abspaltung von Toluolsulfonsäure das Benzimidazolderivat T. Als Nebenprodukt tritt

das entsprechende Lactam S auf.



Die CH-acide Methylsulfonylverbindung V wird zum Lactam Y dehydriert. Dies erfolgt sehr wahrscheinlich über eine Oxidation des durch Zweielektronenentzug entstandenen Carbinolamins X, wobei die relativ hohe Ausbeute überrascht. Es muß deshalb in Erwägung gezogen werden, daß an der Bildung des Lactams auch ein cyclisiertes Zwischenprodukt Z beteiligt ist.

Die Einführung einer Nitrogruppe in p-Stellung zur ter-

tiären Aminfunktion führt bei den Sulfonamidderivaten A zu einer Verminderung der Ausbeute an dehydrierten Produkten, teilweise in beträchtlichem Ausmaß. Dies beruht neben der Basizitätsverminderung des tertiären Amins zu einem erheblichen Teil auch auf der Herabsetzung der Wasserlöslichkeit.

Im Falle der CH-aciden Alkylsulfonylfunktion (entspr. V) geht der Einfluß der Nitrogruppe so weit, daß die Dehydrierung sogar vollständig unterbleibt.

Experimenteller Teil

Den Technischen und Wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Chemie danke ich für die Anfertigung von Spektren und Analysen.

Der Firma
Bayer AG Leverkusen
danke ich für ihre Unterstützung durch Lieferung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

ALLGEMEINE ANGABEN

Schmelzpunkte
Angaben in °C ohne Korrektur;
ermittelt mit Linström-Apparatur

Elementaranalysen
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf und
Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach

IR-Spektren
Angaben in ν [cm^{-1}]
Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177
KBr-Preßlinge oder
gelöst in $CHCl_3$ gegen reines Lösungsmittel

NMR-Spektren
Angaben der chemischen Verschiebung in ppm (δ-Skala) gegen TMS
Angaben der Kopplungskonstanten als Beträge: J = [Hz]
60 MHz-^{1}H-NMR-Spektren: Hitachi/Perkin-Elmer R-24 B
80 MHz-^{1}H-NMR-Spektren: Varian CFT 20

Massenspektren
Angaben in m/z (rel. Intens./%)
Finnigan 3500; Ionisierungsenergie 70 eV

Dünnschichtchromatographie
DC-Alufolien, Kieselgel 60 F_{254} (Merck 5554)
Laufstrecke: 15 cm

Fließmittel (ml): I. Chloroform/Essigester 80/20
II. Chloroform/96proz.Ethanol/konz. Ammoniak-Lösung 80/20/1
III. Chloroform/Pyridin 80/20

Detektion: UV-Löschung bei 254 nm
Dragendorffs Reagenz[84)]

Soweit nicht anders beshrieben, liegen die Substanzen als weiße Kristalle vor.

ABKÜRZUNGEN

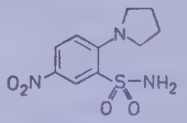
Ar, ar	Aromat, -isch	
br	breites Signal	
d	Dublett	
dd	Doppeldublett	
DC, dc	Dünnschichtchromato-	-gramm, -graphie, -graphisch
EDTA	Ethylendiamintetraacetat	
FM	Fließmittel	
L	Länge	
m	Multiplett	
M	Molekülion	
ø	Durchmesser	
Ox.Äq.	Oxidationsäquivalente	
q	Quadruplett	
R_f	Laufstreckenquotient (DC)	
s	Singulett	
SC,sc	Säulenchromato-	-gramm, -graphie, -graphisch
Schmp	Schmelzpunkt	
t	Triplett	

84) H.Thies und F.W.Reuther, Naturwissenschaften 41, 320 (1954)

Darstellung der Nitrobenzolsulfonamide

Die 2-(tert. Amino)-benzolsulfonamide wurden - sofern keine anderen Angaben erfolgen - aus 7,09 g (0,03 mol) 6-Chlor-5-nitrobenzolsulfonamid dargestellt[21], das mit 0,12 mol des jeweiligen Amins drei Stunden unter Rückfluß erhitzt wurde. Dann wurde unter vermindertem Druck das überschüssige Amin weitgehend durch Destillation entfernt und die Reaktionslösung mit 0,3 N-H_2SO_4 auf pH 6-7 gebracht. Dabei fiel das Reaktionsprodukt aus und wurde aus 96proz. Ethanol viermal umkristallisiert. Es entstanden gelbe Kristalle.

5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (10)
Darstellung aus 8,52 g (0,12 mol) Pyrrolidin.
Ausbeute: 6,3 g (77%)
Schmp.: 215°C
DC: R_f = 0,28 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3420, 3270, 3100, 2980, 2880, 1600, 1565, 1500, 1480, 1440, 1375, 1330, 1280, 1180, 1150, 1130, 1060, 950, 910, 870, 810, 775, 750, 660.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6) :

8,75	1H	d	H-6
8,0	1H	dd	H-4
7,7	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
6,85	1H	d	H-3
3,65	4H	m, br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,9	4H	m, br.	$-C-(CH_2)_2-C-$

J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3

Massenspektrum: 271 (50, M^+), 270 (23), 256 (9), 243 (45), 226 (82), 190 (100), 189 (77), 173 (9), 162 (14), 149 (50), 143 (45), 132 (9), 116 (23), 103 (14), 89 (18), 76 (23), 70 (27), 63 (18).

$C_{10}H_{13}N_3O_4S$ (271,3)

Ber.	C 44,27	H 4,83	N 15,49
Gef.	C 44,13	H 4,88	N 15,31

5-Nitro-2-piperidino-benzolsulfonamid (11)

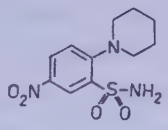
Darstellung aus 10,2 g (0,12 mol) Piperidin.

Ausbeute: 7,1 g (84%)

Schmp.: 125°C

DC: R_f = 0,39 (FM I)

R_f = 0,73 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3270, 3220, 3110, 3090, 2940, 2920, 2860, 2810, 1600, 1585, 1520, 1480, 1470, 1450, 1350, 1335, 1250, 1230, 1160, 1020, 920, 900, 840, 750, 730.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum(DMSO-d6):

8,7	1H	d	H-6
8,34	1H	dd	H-4
7,84	1H	d	H-3
7,42	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3-3,25	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,3-2,0	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

J_{4-6} = 3; J_{3-4} = 9

Massenspektrum: 285 (21, M^+), 284 (2), 269 (2), 256 (10), 243 (2), 239 (3), 226 (1), 205 (14), 204 (100), 203 (13), 189 (14), 187 (7), 175 (5), 156 (6), 138 (6), 84 (16), 67 (18).

$C_{11}H_{15}N_3O_4S$ (285,3)

Ber.	C 46,31	H 5,30	N 14,73
Gef.	C 46,37	H 5,29	N 14,86

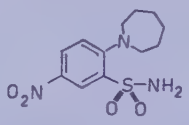
5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (12)

Darstellung aus 11,9 g (0,12 mol) Hexamethylenimin.

Ausbeute: 6,7 g (75%)

Schmp: 112°C

DC: R_f = 0,4 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3270, 3100, 3080, 2940, 2920, 2860, 2840, 2780, 1600, 1585, 1520, 1470, 1450, 1390, 1350, 1250, 1195, 1160, 1130, 1060, 900, 835, 780, 745, 730.

80-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,7	1H	d	H-6
8,05	1H	dd	H-4
7,6	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
7,15	1H	d	H-3
3,75	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,35-1,9	8H	m,br.	$-C-(CH_2)_4-C-$

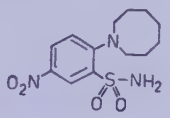
J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3

Massenspektrum: 299 (18, M^+), 298 (6), 270 (19), 256 (56), 239 (32), 230 (23), 219 (31), 218 (69), 203 (44), 190 (40), 189 (48), 177 (27), 164 (31), 148 (50), 131 (40), 117 (40), 103 (56), 91 (50), 76 (100).

$C_{12}H_{17}N_3O_4S$ (299,4)

Ber.	C 48,15	H 5,72	N 14,04
Gef.	C 47,91	H 5,75	N 14,08

5-Nitro-2-(1-perhydroazocinyl)-benzolsulfonamid (13)
Darstellung aus 2,4 g (0,01 mol) 2-Chlor-5-nitro-benzolsulfonamid und 3,4 g (0,03 mol) Heptamethylenimin.
Ausbeute: 2,3 g (73 %)
Schmp.: 111°C
DC: R_f = 0,42



IR-Spektrum (KBr): 3370, 3280, 3100, 2940, 2870, 1600, 1570, 1505, 1480, 1455, 1420, 1335, 1290, 1260, 1160, 1130, 1060, 1030, 970, 920, 900, 890, 825, 805, 750, 685.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,8	1H	d	H-6
8,2	1H	dd	H-4
7,7	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
7,25	1H	d	H-3
3,8	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,4-2,0	10H	m,br.	$-C-(CH_2)_5-C-$

J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3

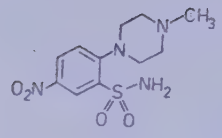
Massenspektrum: 313 (4, M^+), 298 (3), 285 (4), 271 (21), 256 (20), 239 (13), 230 (12), 213 (15), 203 (18), 189 (19), 177 (19), 164 (20), 148 (60), 131 (18), 76 (100), 67 (50).

$C_{13}H_{19}N_3O_4S$ (313,4)

Ber.	C 49,83	H 6,11	N 13,41
Gef.	C 49,92	H 6,11	N 13,53

2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-5-nitro-benzolsulfonamid (14)
Darstellung aus 8 g (0,034 mol) 2-Chlor-5-nitro-benzolsulfonamid und 6,77 g (0,068 mol) N-Methyl-piperazin.

Ausbeute: 1,76 g (82%)
Schmp.: 200°C
DC: R_f = 0,68 (FM 2)



IR-Spektrum (KBr): 3360, 3120, 2950, 2860, 2820, 1600, 1580, 1510, 1480, 1455, 1340, 1290, 1260, 1240, 1170, 1150, 1130, 1005, 930, 920, 790, 750, 660.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,75	1H	d	H-6
8,4	1H	dd	H-4
7,55	1H	d	H-3
7,45	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,25	4H	m,br.	$Ar-N(CH_2)_2$
2,55	4H	m,br.	$CH_3-N(CH_2)_2$
2,25	3H	s	$-N-CH_3$

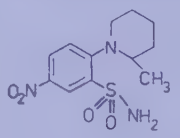
J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3

Massenspektrum: 300 (100, M^+), 257 (25), 240 (30), 230 (18), 220 (44), 177 (35), 148 (38), 131 (36), 130 (33), 103 (43), 99 (43), 89 (38).

$C_{11}H_{16}N_4O_4S$ (300,3)

Ber.	C 43,99	H 5,37	N 18,65
Gef.	C 43,96	H 5,50	N 18,66

2-(2-Methyl-piperidino)-5-nitro-benzolsulfonamid (15)
Darstellung aus 11,9 g (0,12 mol) 2-Methyl-piperidin.
Ausbeute: 7,27 g (81%)
Schmp.: 158°C
DC: R_f = 0,48 (FM 1)
R_f = 0,7 (FM 2)



IR-Spektrum (KBr): 3300, 3100, 2940, 2850, 1600, 1585, 1525, 1470, 1460, 1380, 1350, 1335, 1300, 1255, 1175, 1050, 905, 850, 800, 755, 730.

80-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

8,7	1H	d	H-6
8,4	1H	dd	H-4
7,5	1H	d	H-3
5,75	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3-3,5	2H	m,br.	$-N-CH_2-$
2,25-2,75	1H	m,br.	-N-CH=
1,5-2,1	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$
0,95	3H	d	$-CH_3$

$J_{3-4} = 9$; $J_{4-6} = 3$; $J_{CH-CH_3} = 7$

Massenspektrum: 299 (3, M^+), 298 (2), 284 (100), 268 (1), 267 (1), 254 (1), 252 (1), 239 (3), 238 (3), 219 (1), 218 (1), 217 (3), 204 (2), 203 (7), 201 (3), 185 (2), 175 (3), 173 (2), 162 (7), 158 (4), 157 (21), 156 (4), 149 (7), 130 (6), 127 (7), 126 (7), 103 (6), 98 (4), 91 (7), 75 (8), 64 (7), 63 (7).

$C_{12}H_{17}N_3O_4S$ (299,4)

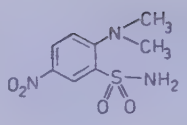
Ber.	C 48,15	H 5,72	N 14,04
Gef.	C 48,25	H 5,69	N 14,16

2-Dimethylamino-5-nitro-benzolsulfonamid (16)

Darstellung aus 8 g (0,034 mol) 2-Chlor-5-nitro-benzolsulfonamid und 20 ml (0,17 mol) einer 40 proz. wäßrigen Lösung von Dimethylamin unter Zusatz von 100 ml 96 proz. Ethanol.

Ausbeute: 7,45 g (89%)

Schmp.: 171°C; Lit.[22]: 173-175°C
DC: R_f = 0,22 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3360, 3270, 3110, 3000, 2970, 2880, 1850, 2800, 1600, 1580, 1530, 1480, 1460, 1440, 1350, 1320, 1250, 1160, 1130, 1050, 945, 910, 845, 790, 760, 730, 690, 625.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,8	1H	d	H-6
8,3	1H	dd	H-4
7,7	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
7,3	1H	d	H-3
3,15	6H	s	$-N(CH_3)_2$

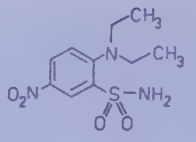
J_{3-4} = 9 ; J_{4-6} = 3

Massenspektrum: 245 (15, M^+), 229 (1), 213 (4), 201 (3), 165 (9), 164 (73), 163 (36), 136 (100), 117 (30), 106 (36), 91 (27), 78 (33), 63 (27).

$C_8H_{11}N_3O_4S$ (245,3)

Ber.	C 39,18	H 4,52	N 17,13
Gef.	C 38,92	H 4,73	N 17,42

2-Diethylamino-5-nitro-benzolsulfonamid (17)
Darstellung aus 5,47 g (0,02 mol) 2-Chlor-5-nitro-benzolsulfonamid und 8,06 g (0,12 mol) Diethylamin.
Ausbeute: 4,2 g (77%)
Schmp.: 126°C
DC: R_f = 0,4 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3320, 3250, 3100, 3080, 2980, 2940, 2880, 2840, 1595, 1585, 1520, 1480, 1470, 1450, 1385, 1350, 1330, 1305, 1175, 1165, 1115, 1065, 910, 840, 775, 730, 700, 630.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,75	1H	d	H-6
8,35	1H	dd	H-4
7,55	1H	d	H-3
7,45	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,3	4H	q	$-N(CH_2)_2$
1,0	6H	t	2x $-CH_3$

$J_{3-4} = 9$; $J_{4-6} = 3$; $J_{CH_2-CH_3} = 8$

Massenspektrum: 273 (8, M^+), 258 (100), 244 (8), 227 (13), 213 (23), 201 (23), 185 (11), 164 (31), 149 (26), 119 (49), 118 (29), 117 (49), 103 (43), 91 (49), 76 (71), 63 (77).

$C_{10}H_{15}N_3O_4S$ (273,3)

Ber.	C 43,95	H 5,53	N 15,37
Gef.	C 43,88	H 5,65	N 15,24

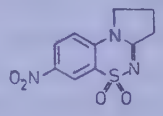
Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der Nitrobenzolsulfonamide

(Allgemeine Vorschrift)

Die Dehydrierungen wurden nach dem von Möhrle und Gundlach beschriebenen Verfahren[23] durchgeführt. Soweit nicht anders angegeben, wurden 3,5 mmol der Ausgangssubstanz in 20 ml 96 proz. Ethanol gelöst. Diese Lösung wurde auf 70°C erwärmt und zur ebenfalls erwärmten und mit Stickstoff be-

gasten Hg(II)-EDTA-Lösung - hergestellt aus 3,03 g (14 mmol) HgO, 5,5 g (14 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$ und 20 ml H_2O - gegeben. Dieser Dehydrierungsansatz wurde unter N_2-Begasung und Rückfluß im siedenden Wasserbad erhitzt. Da nach einstündiger Reaktion mittels DC zumeist noch größere Mengen an Ausgangssubstanz nachweisbar waren, wurde die Reaktionszeit oft auf mehrere Stunden verlängert.
Nach dem Abkühlen wurden elementares Hg und ausgefallene Substanzen abfiltriert. Aus dem Filtrat wurde unter Vakuum Ethanol weitgehend entfernt. Dann wurde beim vorliegenden schwach sauren pH jeweils viermal mit 50 ml Ether und Chloroform ausgeschüttelt. Diese Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, danach das Lösungsmittel abgezogen. Die wäßrige Phase wurde mit verdünnter NH_3-Lösung alkalisiert und erneut mit jeweils 50 ml Ether und Chloroform extrahiert.
Der Rückstand aus der Filtration des Reaktionsansatzes wurde mit je 100 ml Ethanol, Chloroform und Aceton digeriert, danach die erhaltenen Lösungen bis zur Trockene eingeengt. Die Sulfonylamidine konnten aus Chloroform durch Zugabe von Ether ausgefällt werden. Umkristallisation der Substanzen erfolgte aus 96 proz. Ethanol.
Abgeschiedenes EDTA wurde durch Lösen in 6N-NaOH entfernt und das elementare Hg nach Lösen in konz. HNO_3 rhodanometrisch bestimmt.

Dehydrierung von 5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (10)
Ausgangsmenge 0,95 g 10, Reaktionszeit 3 h.
Rückgewonnene Ausgangssubstanz: 0,78 g (82%).
Hg-Abscheidung: 46% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.
Reaktionsprodukt: 29
7-Nitro-2,3-dihydro-1H-pyrrolo-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-5,5-dioxid (29)
Ausbeute: 0,05g (5%)
Schmp.: 220°C; Lit.[25]: 220°C
DC: R_f = 0,1 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3100, 3080, 2960, 2920, 2860, 1620, 1600, 1565, 1530, 1480, 1460, 1440, 1400, 1360, 1345, 1320, 1180, 1130, 1100, 970, 890, 865, 830, 780, 750, 710.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,4-8,6	2H	m	H-6, H-8
7,55	1H	d	H-9
4,2	2H	m,br.	$-N-CH_2-$
3,0	2H	m,br.	$-N=C-CH_2-$
2,2	2H	m,br.	$-N=C-C-CH_2-C-$

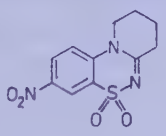
$J_{8-9} = 9$

Massenspektrum: 267 (4, M^+), 251 (16), 237 (63), 205 (3), 203 (4), 159 (47), 157 (100), 145 (75), 130 (22), 119 (16), 103 (13), 64 (19).

$C_{10}H_9N_3O_4S$ (267,3)

Ber.	C 44,94	H 3,39	N 15,72
Gef.	C 45,07	H 3,34	N 16,04

Dehydrierung von 5-Nitro-2-piperidino-benzolsulfonamid (11)
Ausgangsmenge 1g 11, Reaktionszeit 3 h.
Hg-Abscheidung: 99% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.
Reaktionsprodukt: 30
8-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-6,6-dioxid (30)
Ausbeute: 0,45 g (45%)
Schmp.: 271°C; Lit.[26]: 267-268°C;
Lit.[27]: 272°C
DC: R_f = 0,1 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3070, 2970, 2920, 2880, 1600, 1520, 1460, 1440, 1405, 1355, 1350, 1335, 1310, 1195, 1170, 1135, 1120, 1070, 980, 935, 820, 780, 750, 680.

80-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,4-8,6	2H	m	H-7, H-9
7,8	1H	d	H-10
4,1	2H	m	$-N-CH_2-$
2,8	2H	m	$-N=C-CH_2-$
1,6-2,2	4H	m,br.	$-N=C-C-CH_2-CH_2-$

$J_{9-10} = 9$; $J_{7-9} = 3$

Massenspektrum: 281 (9, M^+), 251 (4), 217 (100), 187 (67), 171 (34), 159 (26), 143 (4), 139 (4), 131 (4), 119 (7), 113 (3), 67 (5), 55 (3).

$C_{11}H_{11}N_3O_4S$ (281,3)

Ber.	C 46,97	H 3,94	N 14,94
Gef.	C 46,88	H 3,89	N 15,01

Dehydrierung von 5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (12)

Ausgangsmenge 1,05 g 12, Reaktionszeit 3 h.

Hg-Abscheidung: 110 % d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.

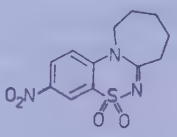
Reaktionsprodukt: 31

9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-7,7-dioxid (31)

Ausbeute: 0,54 g (52%)

Schmp.: 191°C; Lit.[27]: 194°C

DC: R_f = 0,1 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3120, 3090, 2950, 2930, 2770, 2850, 1605, 1550, 1520, 1470, 1430, 1390, 1350, 1310, 1220, 1180, 1130, 1115, 1090, 925, 830, 750, 640.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,4-8,6	2H	m	H-8, H-10
8,35	1H	m	H-11
4,35	2H	m,br.	$-N-CH_2-$
3,0	2H	m,br.	$-N=C-CH_2-$
1,75	6H	m,br.	$-N=C-C-(CH_2)_3-$

$J_{10-11} = 9$; $J_{8-10} = 3$

Massenspektrum: 295 (19, M^+), 231 (97), 213 (33), 201 (36), 185 (39), 149 (22), 139 (19), 130 (19), 119 (44), 103 (56), 90 (33), 76 (100).

$C_{12}H_{13}N_3O_4S$ (295,3)

Ber.	C 48,81	H 4,44	N 14,23
Gef.	C 48,61	H 4,38	N 14,40

Dehydrierung von 5-Nitro-(1-perhydroazocino)-benzolsulfonamid (13)

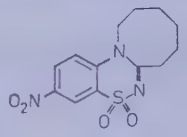
Ausgangsmenge 0,66 g (2,09 mmol) 13, Hg(II)-EDTA wie in allgemeiner Vorschrift; Reaktionszeit 3 h.
Hg-Abscheidung: 78% d. Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.
Da sich das Reaktionsprodukt nicht aus Chloroform durch Zugabe von Ether ausfällen ließ, erfolgte die Aufarbeitung sc.

- Sorbens: Kieselgel 60 MERCK (0,063-0,2 mm)
- $\varnothing$ = 2,5 cm; L = 95 cm
- Fließmittel: Chloroform/Essigester 80/20

Rückgewonnene Ausgangssubstanz: 0,5 g (76%)

Reaktionsprodukt: 32

10-Nitro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azocino-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-8,8-dioxid (32)



Ausbeute: 125 mg (19%)

Schmp.: 140°C

DC: R_f = 0,2 (FM I)

IR-Spektrum (KBr): 3080, 3050, 2940, 2860, 1600, 1550, 1520, 1470, 1430, 1385, 1430, 1320, 1210, 1185, 1170, 1130, 1115, 1060, 980, 915, 830, 810, 750, 640.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,3-8,5	2H	m	H-9, H-11
7,95	1H	m	H-12
4,5	2H	m,br.	$-N-CH_2-$
2,9	2H	m,br.	$-N=C-CH_2-$
1,2-2,0	8H	m,br.	$-N=C-C-(CH_2)_4-$

J_{11-12} = 9; J_{9-11} = 3

Massenspektrum: 309 (28, M^+), 280 (18), 245 (75), 230 (21), 213 (54), 177 (33), 150 (54), 130 (44), 119 (51), 103 (59), 76 (100).

$C_{13}H_{15}N_3O_4S$ (309,3)

Ber.	C 50,84	H 4,89	N 13,58
Gef.	C 50,60	H 4,92	N 13,57

Nachweis postulierter Zwischenstufen

Dehydrierungsansatz von 11

Reaktionszeit 1 h;

Hg-Abscheidung 34% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.

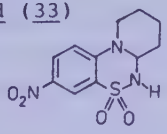
Das Sulfonylamidin 30 wurde aus Chloroform durch Zugabe von Ether gefällt. Weder durch Fällen noch durch Ausschütteln ließ sich das erwartete Zwischenprodukt von der Ausgangssubstanz 11 trennen. Daher wurde die Aufarbeitung mittels SC durchgeführt.

- Sorbens: Kieselgel 60 MERCK (0,063-0,2 mm)
- $\varnothing$ = 2,5 cm; L = 90 cm
- Fließmittel: Chloroform/Essigester 80/20

Isolierte Substanzen:

- Ausgangssubstanz 11: 0,67 g (67%)
- Sulfonylamidin 30: 0,2 g (20%)
- Zwischenprodukt 33: 0,025g (3%)

8-Nitro-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-pyrido-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-6,6-dioxid (33)



Schmp.: 159°C; Lit.[27]: 192°C

DC: R_f = 0,3 (FM I)

IR-Spektrum (KBr): 3280, 3240, 3130, 2950, 2870, 1600, 1575, 1495, 1450, 1425, 1350, 1335, 1320, 1280, 1175, 1120, 1060, 940, 920, 820, 770, 750, 715, 675, 645.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,4	1H	s	-NH- (austauschbar)
8,0-8,3	2H	m	H-7, H-9
7,3	1H	d	H-10
4,75	1H	m	-N-CH-N-
4,2	1H	m,br.	-N-CH_{eq}-C-
3,0	1H	m,br.	-N-CH_{ax}-C-
1,2-2,2	6H	m,br.	-C-$(CH_2)_3$-C-

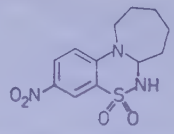
J_{9-10} = 9; J_{7-9} = 3

Massenspektrum: 283 (53, M^+), 282 (21), 267 (6), 227 (21), 218 (100), 203 (18), 202 (14), 201 (19), 200 (10), 197 (4), 190 (34), 172 (50), 163 (33), 144 (11), 133 (12), 117 (8), 82 (43), 67 (14), 56 (10), 43 (10).

$C_{11}H_{13}N_3O_4S$ (283,3)			
Ber.	C 46,64	H 4,63	N 14,83
Gef.	C 46,45	H 4,58	N 15,02

Dehydrierungsansatz von 12
Reaktionszeit 2,5 h;
Hg-Abscheidung: 105% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.
Das Sulfonylamidin 31 wurde mit Ether aus Chloroform gefällt. Die erwartete Zwischenverbindung konnte durch Kristallisation aus 96proz. Ethanol gewonnen werden.
Isolierte Substanzen:
- Sulfonylamidin 31: 0,515 g (50%)
- Zwischenprodukt 34: 0,082 g (8%)

9-Nitro-2,3,4,5,5a,6-hexahydro-1H-azepino-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-7,7-dioxid (34)
Schmp.: 179°C; Lit.[27]: 180°C
DC: R_f = 0,32 (FM I)
hellgelbe Kristalle



IR-Spektrum (KBr): 3240, 2940, 2860, 1600, 1540, 1500, 1420, 1330, 1310, 1300, 1275, 1250, 1170, 1130, 1070, 1050, 1015, 985, 910, 815, 745, 635.
80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,0-8,4	2H	m	H-8, H-10
8,2	1H	s	-NH- (austauschbar)
7,0	1H	d	H-11
5,1	1H	m,br.	-N-CH-N-

3,7	2H	m,br.	$Ar-N-CH_2-$
2,15	2H	m,br.	$-N-C(N)-CH_2-$
1,6	6H	m,br.	$Ar-N-C-(CH_2)_3-$

$J_{10-11} = 9$; $J_{8-10} = 3$

Massenspektrum: 297 (35, M^+), 267 (7), 232 (18), 227 (12), 217 (14), 204 (16), 191 (21), 190 (100), 177 (21), 165 (16), 164 (15), 163 (16), 96 (18), 84 (33), 69 (31), 56 (20).

$C_{12}H_{15}N_3O_4S$ (297,3)

Ber.	C 48,48	H 5,09	N 14,13
Gef.	C 48,28	H 5,03	N 14,27

Dehydrierungsansatz von 10

Der Nachweis des durch Entzug von zwei Elektronen aus 10 entstandenen Zwischenproduktes 35 erfolgte durch DC. Das als Vergleichssubstanz aufgetragene 35 wurde durch Reduktion von 29 mit $NaBH_4$ erhalten (Kap. 3.2.4.).

35: $R_f = 0,3$ (FM I); $R_f = 0,7$ (FM II)

Einsatz verschiedener Lösungsmittel bei der Dehydrierung des Pyrrolidinderivates 10

	1.Vers.	2.Vers.	3.Vers
Lösungsmittel (50/50)	Ethanol/ H_2O	N-Methyl-acetamid/ H_2O	DMSO/ H_2O
Reaktionszeit	3 h	3 h	4,5 h
Hg-Abscheidung (ber. auf 4 Ox.Äq.)	46%	47%	52%
Ausbeute an Sulfonylamidin 29	50 mg (5%)	38 mg (4%)	14 mg (1,5%)
Rückgew. Ausgangsverb. 10	780 mg (82%)	700 mg (74%)	740 mg (78%)

Das Ausfällen der Rohprodukte erfolgte beim Ethanol enthaltenden Lösungsmittelgemisch durch Einengen, bei den anderen Gemischen durch Verdünnen mit Wasser.

Reduktion der zweifach dehydrierten Produkte mit $NaBH_4$

Das jeweilige Sulfonylamidin wurde in 30 ml Acetonitril gelöst, mit der 12-fachen molaren Menge an $NaBH_4$ versetzt und eine Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Acetonitrils im Vakuum wurde aus 96 proz. Ethanol umkristallisiert[29].

Hydrierung von 7-Nitro-2,3-dihydro-1H-pyrrolo-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-5,5-dioxid (29)

35 mg (0,13 mmol) 29 wurden mit 60 mg (1,56 mmol) $NaBH_4$ umgesetzt.

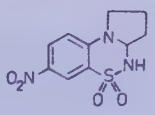
Reaktionsprodukt: 35

7-Nitro-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-5,5-dioxid (35)

Ausbeute: 17 mg (47%)

Schmp.: 242°C; Lit.[27]: 196°C

DC: R_f = 0,3 (FM I)



hellgelbe Kristalle

IR-Spektrum (KBr): 3200, 3100, 3000, 2920, 2880, 1600, 1570, 1515, 1490, 1430, 1320, 1265, 1160, 1130, 1100, 1060, 990, 890, 820, 790, 750, 700, 665, 630.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,1-8,35	2H	m	H-6, H-8
7,95	1H	s	-NH- (austauschbar)
6,85	1H	d	H-9
5,1	1H	m,br.	-N-CH-N-
3,65	1H	m,br.	$-N-CH_{eq}-C-$
3,3	1H	m,br.	$-N-CH_{ax}-C-$
2,0	4H	m,br.	$-C-(CH_2)_2-C-$

J_{8-9} = 9; J_{6-8} = 3

Massenspektrum: 269 (40, M^+), 268 (20), 252 (10), 240 (6), 227 (8), 222 (10), 205 (16), 204 (100), 177 (40), 176 (30), 158 (50), 131 (30), 68 (18).

$C_{10}H_{11}N_3O_4S$ (269,3)

Ber.	C 44,60	H 4,12	N 15,60
Gef.	C 44,68	H 4,20	N 15,34

Hydrierung von 8-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-6,6-dioxid (30)

142 mg (0,5 mmol) 30 wurden mit 230 mg (6 mmol) $NaBH_4$ umgesetzt.

Reaktionsprodukt: 33 (Kap. 3.2.2.)

Ausbeute: 94 mg (66%)

Hydrierung von 9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-7,7-dioxid (31)

148 mg (0,5 mmol) 31 wurden mit 230 mg (6 mmol) $NaBH_4$ umgesetzt.

Reaktionsprodukt: 34 (Kap. 3.2.2.)

Ausbeute: 103 mg (69%)

Hydrolysestabilität der dehydrierten Produkte

- Sulfonylamidin 30
  a) Verhalten gegen Säure: 50 mg 30 wurden in 10 ml 96 proz. Ethanol gelöst, mit verd. H_2SO_4 versetzt und bei pH 2-3 eine Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wurden 40 mg (80%) 30 zurückgewonnen.

b) Verhalten gegen Lauge: 50 mg 30 wurden nach Lösen in 10 ml 96 proz. Ethanol mit verdünnter NaOH auf pH 10 gebracht und eine Std. zum Sieden erhitzt. Nach Neutralisieren mit verd. H_2SO_4 wurden 38 mg (75%) 30 zurückgewonnen.

- Sulfonylaminal 34

a) Verhalten gegen Säure: 50 mg 34 wurden behandelt wie zuvor 30.
Zurückgewonnenes 34: 40 mg (80%)

b) Verhalten gegen Lauge: 50 mg 34 wurden behandelt wie zuvor 30.
Rückgewonnenes 34: 35 mg (70%)

Aminoalkylierungsversuche

3,11 g (11 mmol) 33 wurden in Acetonitril gelöst und mit 0,94 g (10 mmol) N,N-Dimethyl-methyleniminiumchlorid versetzt[34] und gerührt.

	1.Versuch	2.Versuch	3.Versuch
Reaktionszeit	2 min.	120 min.	9 h
Temperatur	80°C	20°C	0°C
Rückgew. 33	2,64g (85%)	2,86g (92%)	2,8g (90%)

Dehydrierung von methylsubstituierten, cyclischen tert. Ami

Dehydrierung von 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-5-nitro-benzol-sulfonamid (14)

1.Versuch:

- Ausgangsmenge: 1,051 g 14
- Reaktionszeit: 1 h
- Rückgewonnenes 14: 0,78 g (74%)
- Hg-Abscheidung: 84 % d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.
- teerartige Substanz mit R_f = 0 (FM I)

2.Versuch (16 Ox.Äq. Hg(II)-EDTA):

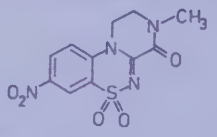
- Ausgangsmenge: 1,051 g 14
- Zusatz von 6,06 g (28 mmol) HgO und 11 g (28 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$
- Rückgewonnenes 14: 100 mg (10%)
- Hg-Abscheidung: 232% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.
- Reaktionsprodukt: 38

8-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-pyrazino-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-6,6-dioxid (38)

Ausbeute: 6 mg (2%)

Schmp.: 308°C

DC: R_f = 0,15 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3070, 2940, 1700, 1610, 1565, 1530, 1480, 1460, 1430, 1360, 1340, 1320, 1280, 1235, 1185, 1135, 1020, 900, 830, 785, 750.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,45-8,65	2H	m,br.	H-7, H-9
7,6	1H	m	H-10
4,35	2H	m,br.	Ar-N-CH_2-
3,8	2H	m,br.	Ar-N-C-CH_2-
3,05	3H	s	-CH_3

Es war kein Massenspektrum zu erhalten, da die Substanz bis 350°C/10^{-6} Torr nicht zu verdampfen war.

$C_{11}H_{10}N_4O_5S$ (310,3)

Ber.	C 42,58	H 3,25	N 18,05
Gef.	C 41,89	H 3,16	N 17,66

Dehydrierung von 2-(2-Methylpiperidino)-5-nitro-benzolsulfonamid (15)

Ausgangsmenge: 1,05 g 15; Reaktionszeit 3 h

Hg-Abscheidung: 120% d.Th., berechnet auf 2 Ox.Äq.

Reaktionsprodukt: 39

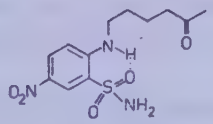
5-Nitro-2-(5-oxo-hexylamino)-benzolsulfonamid (39)

Ausbeute: 0,82 g (74%)

Schmp.: 135°C

DC: R_f = 0,1 (FM I); R_f = 0,6 (FM II)

gelbe Kristalle



IR-Spektrum (KBr): 3370, 3220, 3100, 2960, 2880, 1700, 1600, 1535, 1495, 1455, 1370, 1330, 1300, 1220, 1155, 1130, 1110, 925, 910, 820, 750.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,4	1H	d	H-6	
8,15	1H	dd	H-4	
7,4	2H	s,br.	$-NH_2$	(austauschbar)
6,85	1H	d	H-3	(überlagert)
6,85	1H	s,br.	-NH-	(austauschbar)
3,3	2H	m	$-N-CH_2-$	(überlagert)
2,1	3H	s	$-CH_3$	
1,4-1,7	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C=O$	

J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3

Massenspektrum: 315 (17, M^+), 300 (1), 299 (4), 298 (12), 282 (17), 234 (17), 230 (100), 217 (11), 213 (72), 201 (73), 191 (8), 185 (10), 177 (33), 164 (26), 139 (12), 137 (17), 119 (27), 103 (27), 98 (30), 91 (14), 83 (16), 76 (24), 64 (17), 55 (14).

$C_{12}H_{17}N_3O_5S$ (315,4)

Ber.	C 45,70	H 5,43	N 13,32
Gef.	C 45,37	H 5,43	N 13,35

Dehydrierung von Aminogruppen ohne Ringstruktur

Versuch mit 2-Dimethylamino-5-nitro-benzol-sulfonamid (16)
1,03 g (4,2 mmol) 16 wurden mit 3,64 g (16,8 mmol) HgO und 6,6 g (16,8 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$ umgesetzt.
Reaktionszeit 4 h;
Rückgewonnenes 16: 0,9 g (87%)
Hg-Abscheidung: 6% d.Th., berechnet auf 2 Ox.Äq.
Reaktionsprodukte wurden nicht gefunden.

Dehydrierung von 2-Diethylamino-5-nitro-benzol-sulfonamid (17)
Ausgangsmenge: 0,96 g (3,5 mmol); Hg(II)-EDTA wie in allgemeiner Vorschrift.
Reaktionszeit 4 h;
Hg-Abscheidung: 140% d.Th., berechnet auf 2 Ox.Äq.
Nachweis von Acetaldehyd nach SIMON-AWE[46].
Reaktionsprodukt: 43

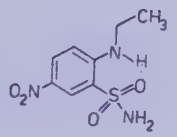
2-Ethylamino-5-nitro-benzolsulfonamid (43)

Ausbeute: 0,55 g (64%)

Schmp.: 167°C

DC: R_f = 0,2 (FM I)

gelbe Kristalle



IR-Spektrum (KBr): 3380, 3300, 3240, 3110, 3080, 2980, 2920, 2880, 1605, 1580, 1530, 1490, 1475, 1450, 1435, 1340, 1300, 1250, 1155, 1130, 1120, 1050, 935, 910, 810, 765, 725, 710, 655.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,4	1H	d	H-6
8,15	1H	dd	H-4
7,65	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
6,85	1H	d	H-3
6,75	1H	m	-NH- (austauschbar)
3,15-3,5	2H	m,br.	$-N-CH_2-$
1,2	3H	t	$-CH_3$

J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3; $J_{CH_2-CH_3}$ = 8

Massenspektrum: 245 (67, M^+), 230 (78), 213 (89), 201 (78), 185 (22), 164 (100), 149 (67), 139 (22), 137 (20), 134 (22), 119 (61), 117 (44), 106 (22), 103 (44), 91 (78), 76 (89), 64 (56), 63 (78).

$C_8H_{11}N_3O_4S$ (245,3)

Ber.	C 39,18	H 4,52	N 17,13
Gef.	C 39,09	H 4,55	N 16,98

Darstellung der Benzolsulfonamide (ohne Nitrogruppe)

I. Reduktion der Nitrogruppe

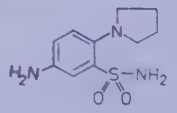
Die NO_2-Gruppe der entsprechenden Nitrobenzolsulfonamide wurde mit Wasserstoff und 10 proz. Pd/C als Katalysator zur Aminogruppe reduziert[55,57,58,59]. Der Wasserstoffdruck lag zwischen 1 und 2 kp/cm² bei 20°C.

Reduktion von 5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (10)

Ausgangsmenge: 8,10 g (0,03 mol) 10, 1 g Pd/C
Lösungsmittel: 300 ml DMFA;
Reaktionszeit: 5 h
H_2-Verbrauch: 101%
Reaktionsprodukt: 44

5-Amino-2-(1-pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (44)

Ausbeute: 12,88 g (63%)
Schmp.: 183°C
DC: R_f = 0,6 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3470, 3370, 3320, 3240, 2970, 2950, 2880, 2820, 1635, 1610, 1560, 1500, 1460, 1320, 1280, 1200, 1160, 950, 915, 850, 830, 760.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

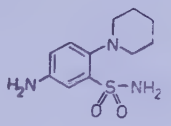
6,7-7,4	3H	m	3 ar. H
6,8	2H	s	$-SO_2NH_2-$ (austauschbar)
5,35	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,0	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,9	4H	m,br.	$-C-(CH_2)_2-C-$

Massenspektrum: 241 (60, M^+), 240 (18), 213 (22), 189 (4), 185 (4), 161 (22), 160 (89), 159 (89), 145 (13), 133 (27), 132 (100), 131 (42), 120 (33), 119 (87), 107 (33), 106 (38), 105 (36), 104 (22), 93 (22), 92 (56), 91 (42), 80 (36), 79 (33), 78 (31), 77 (27), 70 (49), 65 (84).

$C_{10}H_{15}N_3O_2S$ (241,3)

Ber.	C 49,83	H 6,11	N 13,41
Gef.	C 49,92	H 6,11	N 13,53

Reduktion von 5-Nitro-2-piperidino-benzolsulfonamid (11)
Ausgangsmenge: 8,55 g (0,03 mol) 11 ; 1 g Pd/C
Lösungsmittel: 400 ml Ethanol 96 proz.
Reaktionszeit: 5 h
H_2-Verbrauch: 109 %
Reaktionsprodukt: 45
5-Amino-2-piperidino-benzolsulfonamid (45)
Ausbeute: 0,67 g (82%)
Schmp.: 223°C
DC: R_f = 0,5 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3460, 3370, 3320, 3250, 3060, 2980, 2940, 2850, 2800, 2740, 1630, 1605, 1665, 1490, 1465, 1450, 1380, 1330, 1310, 1220, 1160, 1065, 920, 830, 770.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

6,6-7,4	3H	m	3 ar. H
6,8	2H	s	$-SO_2-NH_2$ (austauschbar)
5,35	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
2,8	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,6	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

Massenspektrum: 255 (100, M^+), 254 (28), 226 (14), 213 (11), 209 (8), 199 (7), 187 (7), 185 (3), 183 (4), 175 (17), 174 (67), 173 (50), 159 (17), 157 (11), 147 (11), 146 (25), 145 (67), 134 (22), 132 (31), 121 (11), 120 (17), 119 (56), 118 (14), 108 (17), 107 (28), 106 (39), 84 (28).

$C_{11}H_{17}N_3O_2S$ (255,3)

Ber.	C 51,74	H 6,71	N 16,46
Gef.	C 51,82	H 6,73	N 16,45

Reduktion von 5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (12)

Ausgangsmenge: 20 g (0,067 mol) 12; 2 g Pd/C

Lösungsmittel: 500 ml Ethanol

Reaktionszeit: 8 h

H_2-Verbrauch: 106 %

Reaktionsprodukt: 46

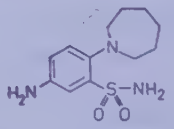
5-Amino-2-(1-perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (46)

Ausbeute: 16,53 g (92%)

Schmp.: 145°C

DC: R_f = 0,2 (FM I)

R_f = 0,6 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3470, 3380, 3310, 3250, 2940, 2860, 2830, 1630, 1610, 1560, 1540, 1450, 1390, 1335, 1310, 1190, 1165, 1135, 1060, 920, 970, 830, 770.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

6,65-7,4	3H	m	3 ar. H
6,9	2H	s	$-SO_2NH_2$ (austauschbar)
5,35	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,0	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,7	8H	m,br.	$-C-(CH_2)_4-C-$

Massenspektrum: 269 (61, M^+), 240 (22), 226 (26), 209 (9), 200 (17), 189 (48), 188 (35), 187 (26), 185 (35), 173 (9), 160 (30), 159 (43), 147 (39), 145 (48), 134 (52), 132 (65), 119 (87), 107 (65), 106 (65), 92 (78), 91 (57), 80 (43), 65 (100).

$C_{12}H_{19}N_3O_2S$ (269,4)

Ber.	C 53,51	H 7,11	N 15,60
Gef.	C 53,47	H 7,05	N 15,56

II. Entfernung der primären aromatischen Aminogruppe[53,54]

Soweit nicht anders angegeben, wurden 0,014 mol des primären aromatischen Amins in 15 ml halbkonz. HCl gelöst. Dann wurde bei 0°C unter Rühren eine wäßrige Lösung von 2 g (0,029 mol) $NaNO_2$ in 10 ml H_2O innerhalb einer halben Std. zugetropft. Danach ließ man eine Lösung von 7,4 g (0,07 mol) $NaH_2PO_2 \cdot H_2O$ und 50 mg $CuSO_4$ in 60 ml H_2O langsam zulaufen. Diese Lösung wurde 24 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Ausschütteln erfolgte bei pH 4 mit jeweils 3 x 100 ml Ether und Chloroform. Anschließend wurde mit verd. NaOH auf pH 7-8 eingestellt und nochmals mit je 3 x 100 Ether und Chloroform ausgeschüttelt. Die organischen Extrakte wurden über eine Säule von neutralem Aluminiumoxid (ALUMINA WOELM N - Aktivität super I) mit Chloroform als Elutionsmittel gereinigt und aus Isopropanol umkristallisiert.

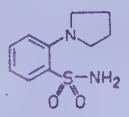
Herstellung von 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (18)

Ausgangsmenge: 3,38 g (0,014 mol) 44

Ausbeute an 18: 0,82 g (26%)

Schmp.: 82°C

DC: R_f = 0,5 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3360, 3260, 3090, 3080, 2980, 2880, 2830, 1590, 1570, 1550, 1470, 1460, 1440, 1350, 1330, 1320, 1280, 1200, 1170, 1160, 1120, 1070, 965, 950, 890, 770, 740, 730, 685.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

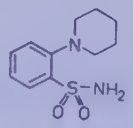
6,8-7,85	4H	m	4 ar. H
7,0	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,0-3,35	4H	m	$-CH_2-N-CH_2-$
1,7-2,0	4H	m	$-C-(CH_2)_2-C-$

Massenspektrum: 226 (30, M^+), 225 (11), 210 (9), 198 (9), 193 (3), 192 (3), 181 (12), 174 (6), 162 (3), 146 (18), 145 (100), 144 (91), 118 (15), 117 (33), 104 (52), 91 (24), 80 (17), 77 (53), 70 (23), 65 (20).

$C_{10}H_{14}N_2O_2S$ (226,3)

Ber.	C 53,08	H 6,24	N 12,38
Gef.	C 52,81	H 6,28	N 12,06

Herstellung von 2-Piperidino-benzolsulfonamid (19)
8,52 g (0,033 mol) 45 wurden umgesetzt mit 4,14 g (0,06 mol) $NaNO_2$ und 35,3 g (0,33 mol) $NaH_2PO_2 \cdot H_2O$ sowie 100 mg $CuSO_4$.
Ausbeute an 19: 5,2 g (65%)
Schmp.: 111°C
DC: R_f = 0,8 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3360, 3265, 2940, 2860, 2820, 2800, 1580, 1540, 1500, 1470, 1465, 1450, 1440, 1380, 1330, 1275, 1230, 1175, 1160, 1100, 1070, 1030, 920, 880, 775, 705.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

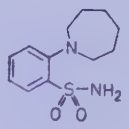
7,1-7,9	4H	m	4 ar. H
6,8	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
2,75-2,9	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,4-1,75	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

Massenspektrum: 240 (33, M^+), 239 (17), 224 (25), 211 (16), 194 (18), 181 (8), 168 (8), 162 (5), 160 (13), 159 (75), 158 (50), 156 (9), 144 (18), 130 (4), 117 (18), 104 (58), 103 (33), 93 (33), 91 (25), 84 (33), 77 (100), 65 (28).

$C_{11}H_{16}N_2O_2S$ (240,3)

Ber.	C 54,98	H 6,71	N 11,66
Gef.	C 54,69	H 6,66	N 11,46

Herstellung von 2-(1-Perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (20)
Ausgangsmenge: 3,77 g (0,014 mol) 46
Ausbeute an 20: 1,4 g (39%)
Schmp.: 95 °C
DC: R_f = 0,8 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3240, 3085, 2930, 2860, 1590, 1570, 1475, 1450, 1440, 1390, 1330, 1260, 1155, 1120, 1070, 870, 790, 770, 750, 740, 685.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

7,1-8,0	4H	m	4 ar. H
7,0	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,1	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,4-2,0	8H	m,br.	$-C-(CH_2)_4-C-$

Massenspektrum: 254 (26, M^+), 253 (6), 238 (2), 225 (16), 211 (26), 194 (17), 185 (11), 174 (23), 173 (25), 172 (14), 168 (6), 158 (17), 156 (7), 145 (26), 144 (37), 132 (32), 130 (26), 120 (16), 119 (26), 118 (21), 117 (37), 104 (47), 91 (42), 77 (100), 65 (37).

$C_{12}H_{18}N_2O_2S$ (254,4)

Ber.	C 56,67	H 7,13	N 11,01
Gef.	C 56,77	H 7,11	N 11,14

Dehydrierung der Benzolsulfonamide (ohne Nitrogruppe)

Dehydrierung von 2-(1-Pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (18)

0,8 g (3,5 mmol) 18 wurden mit 3,03 g (14 mmol) HgO und 5,5 g (14 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$ umgesetzt.

Reaktionszeit: 3 h

Hg-Abscheidung: 114% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.

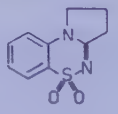
Reaktionsprodukt: 48

2,3-Dihydro-1H-pyrrolo-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-5,5-dioxid (48)

Ausbeute: 0,44 g (56%)

Schmp.: 297°C; Lit.[25]: 287-288°C

DC: R_f = 0,1 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3080, 2980, 2950, 2900, 1615, 1590, 1570, 1475, 1470, 1410, 1330, 1295, 1265, 1170, 1150, 1105, 970, 870, 770.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

7,25-7,9	4H	m	4 ar. H
4,1	2H	m (t)	$-N-CH_2-$
2,95	2H	m (t)	$-N=C-CH_2-$
1,95-2,35	2H	m,br.	$-C-CH_2-C-$

Massenspektrum: 222 (68, M^+), 206 (3), 168 (5), 160 (45), 158 (100), 157 (77), 150 (4), 140 (11), 132 (9), 130 (11), 120 (15), 118 (5), 104 (15), 103 (9), 102 (5), 91 (36), 90 (8), 78 (5), 77 (26), 76 (5), 64 (6), 63 (6).

$C_{10}H_{10}N_2O_2S$ (222,3)

Ber.	C 54,04	H 4,53	N 12,60
Gef.	C 54,12	H 4,65	N 12,62

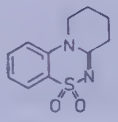
Dehydrierung von 2-Piperidino-benzolsulfonamid (19)

	1.Versuch	2.Versuch
Ausgangsmenge 19	1 g (4,2 mmol)	3,6 g (15 mmol)
HgO	3,64 g (16,8 mmol)	12,98 g (60 mmol)
$Na_2EDTA \cdot 2H_2O$	6,6 g (16,8 mmol)	22,3 g (60 mmol)
Reaktionszeit	1 h	3 h
Rückgew. 19	0,14 g (14%)	-
Hg-Abscheidung (ber. auf 4 Ox.Äq.)	98%	126%
Ausbeute an 47	0,59 g (60%)	2,45 g (69%)

1,2,3,4-Tetrahydropyrido-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-6,6-dioxid (47)

Schmp.: 198°C; Lit.[26]: 197-198°C

DC: R_f = 0,2 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 2990, 2980, 2940, 1600, 1585, 1540, 1490, 1470, 1460, 1415, 1355, 1330, 1300, 1295, 1175, 1160, 1115, 1100, 1060, 1010, 980, 930, 880, 840, 820, 775. 765. 670, 665.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

7.4-8.1	4H	m	4 ar. H
3.9-4.2	2H	m,br.	$-N-CH_2-$
2.7-3.0	2H	m,br.	$-N=C-CH_2-$
1.6-2.4	4H	m,br.	$-N-C-CH_2-CH_2-C-$

Massenspektrum: 236 (21, M^+), 173 (13), 172 (100), 171 (43), 168 (6), 144, (29), 143 (9), 140 (9), 120 (9), 118 (8), 117 (13), 104 (13), 91 (29), 90 (10),78 (14), 77 (69), 76 (18), 64 (19), 63 (18).

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$ (236,3)

Ber.	C 55,92	H 5,12	N 11,86
Gef.	C 55,75	H 5,14	N 11,75

Dehydrierung von 2-(1-Perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (20)

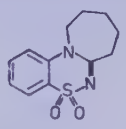
1,07 g (4,2 mmol) 20 wurden umgesetzt mit 3,64 g (16,8 mmol) HgO und 6,6 g (16,8 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$.

Reaktionszeit: 3 h

Hg-Abscheidung: 101% d. Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.

Reaktionsprodukt: 49

2,3,4,5-Tetrahydro-1H-azepino-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-7,7-dioxid (49)



Ausbeute: 0,68 g (65%)
Schmp.: 166°C
DC: R_f = 0,3 (FM I)

IR-Spektrum (KBr): 3110, 3080, 2940, 2930, 2860, 1600, 1585, 1550, 1470, 1460, 1440, 1410, 1350, 1310, 1240, 1180, 1170, 1110, 1085, 910, 790, 765, 700, 620.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

7,4-8,1	4H	m	4 ar. H
4,1-4,5	2H	m,br.	$-N-CH_2-$
2,8-3,2	2H	m,br.	$-N=C-CH_2-$
1,5-2,0	6H	m,br.	$-N=C-C-(CH_2)_3-C-$

Massenspektrum: 250 (36, M^+), 187 (15), 186 (100), 185 (18), 168 (29), 158 (12), 157 (20), 145 (9), 144 (9), 140 (16), 132 (11), 120 (11), 118 (10), 104 (21), 91 (24), 78 (16), 77 (6), 76 (16), 65 (11), 64 (14), 63 (15).

$C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3)

Ber.	C 57,58	H 5,64	N 11,19
Gef.	C 57,53	H 5,74	N 11,09

Darstellung der Sulfonylharnstoffe

Das entsprechende Sulfonamid wurde mit der 1,6 fachen molaren Menge KOCN zumeist in 90 proz. Ethanol 5 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fiel das Kaliumsalz des Sulfonylharnstoffs aus und wurde abgesaugt. Nach Auflösen in Wasser wurde das freie Harnstoffprodukt mit 20 proz. Essigsäure ausgefällt und aus Ether/n-Hexan sowie aus 96 proz. Ethanol umkristallisiert (gelbe Kristalle).

N-[5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-phenyl-sulfonyl-]harnstoff (21)

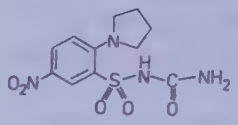
11,4 g (42 mmol) 10 wurden umgesetzt mit 5,5 g (67 mmol) KOCN.

Lösungsmittel: Aceton/Wasser 150/10

Ausbeute: 1,5 g (11%)

Schmp.: 192°C

DC: R_f = 0,4 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3420, 3240, 3190, 2970, 2900, 1720, 1620, 1595, 1560, 1485, 1450, 1340, 1310, 1270, 1160, 1130, 1050, 990, 890, 810, 780, 745.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

10,9	1H	s	-NH- (austauschbar)
8,8	1H	d	H-6
8,0	1H	dd	H-4
7,0	1H	d	H-3
6,4	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,6	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
2,0	4H	m,br.	$-C-(CH_2)_2-C-$

J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3

Massenspektrum: 314 (1, M^+), 297 (52), 296 (52), 269 (35), 255 (74), 250 (30), 237 (35), 226 (61), 190 (100), 189 (48), 173 (13), 162 (22), 149 (52), 145 (43), 144 (39), 143 (52), 117 (26), 116 (35), 115 (26), 103 (30), 89 (39), 76 (52), 70 (35), 63 (39).

$C_{11}H_{14}N_4O_5S$ (314,3)

Ber.	C 42,03	H 4,49	N 17,82
Gef.	C 41,98	H 4,45	N 17,92

N-(5-Nitro-2-piperidino-phenyl-sulfonyl)-harnstoff (22)

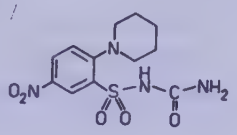
6 g (21 mmol) 11 wurden umgesetzt mit 2,7 g (34 mmol) KOCN.

Lösungsmittel: 40 ml 90 proz. Ethanol

Ausbeute: 4,83 g (70%)

Schmp.: 171°C

DC: R_f = 0,5 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3460, 3340, 3200, 3100, 2940, 2850, 2820, 1690, 1610, 1590, 1500, 1480, 1465, 1450, 1340, 1270, 1240, 1160, 1130, 1010, 920, 905, 830, 750, 645.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

10,5	1H	s	-NH- (austauschbar)
8,7	1H	d	H-6
8,4	1H	dd	H-4
7,5	1H	d	H-3
6,4	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,1	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,6	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3

Massenspektrum: 328 (3, M^+), 327 (1), 310 (16), 294 (1), 282 (12), 269 (15), 264 (5), 256 (5), 239 (20), 204 (100), 189 (23), 185 (14), 175 (23), 159 (27), 157 (27), 149 (32), 130 (23), 119 (18), 117 (18), 103 (41), 91 (27), 90 (27), 84 (55), 76 (68), 67 (68), 64 (23).

$C_{12}H_{16}N_4O_5S$ (328,3)

Ber.	C 43,90	H 4,91	N 17,06
Gef.	C 44,19	H 4,27	N 17,02

N-[5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-phenyl-sulfonyl]-harnstoff (23)

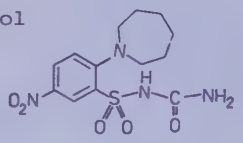
3 g (10 mmol) 12 wurden umgesetzt mit 1,3 g (16 mmol) KOCN.

Lösungsmittel: 20 ml 90 proz. Ethanol

Ausbeute: 1,85 g (54%)

Schmp.: 167°C

DC: R_f = 0,5 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3460, 3370, 3320, 3080, 3050, 2940, 2860, 1700, 1600, 1570, 1495, 1450, 1340, 1295, 1155, 1130, 1000, 910, 820, 740.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

10,9	1H	s	-NH- (austauschbar)
8,8	1H	d	H-6
8,2	1H	dd	H-4
7,3	1H	d	H-3
6,4	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,65	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,65	8H	m,br.	$-C-(CH_2)_4-C-$

J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3

Massenspektrum: kein M^+. 325 (5), 324 (3), 299 (5), 298 (3), 297 (2), 296 (13), 283 (5), 282 (8), 270 (17), 256 (32), 239 (23), 230 (12), 220 (25), 219 (42), 218 (58), 217 (17), 213 (25), 203 (33), 191 (42), 190 (42), 189 (42), 177 (50), 149 (58), 131 (58), 103 (83), 91 (67), 90 (67), 89 (67), 76 (100).

$C_{13}H_{18}N_4O_5S$ (342,4)

Ber.	C 45,61	H 5,30	N 16,36
Gef.	C 45,47	H 5,21	N 16,19

N-[5-Nitro-2-(2-methyl-piperidino)-phenyl-sulfonyl]-harnstoff (24)

22,5 g (75 mmol) 15 wurden umgesetzt mit 9,7 g (120 mmol) KOCN.

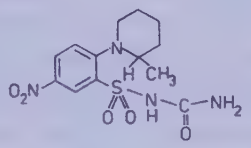
Lösungsmittel: 170 ml 90 proz. Ethanol

Ausbeute: 1,1 g (4 %)

Schmp.: 147°C

DC: R_f = 0,15 (FM I)

R_f = 0,6 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3450, 3380, 3100, 2940, 2850, 1700, 1600, 1585, 1520, 1470, 1350, 1260, 1170, 1125, 1060, 1000, 905, 770, 755, 735, 655.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

8,75	1H	d	H-6
8,5	1H	s	-NH- (austauschbar)
8,4	1H	dd	H-4
7,5	1H	d	H-3
6,0	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
2,8-3,5	2H	m,br.	$-N-CH_2-$
2,25-2,75	1H	m,br.	$-N-CH<$
1,5-2,1	6H	m,br	$-C-(CH_2)_3-C-$
0,95	3H	d	$-CH_3$

$J_{3-4} = 9$; $J_{4-6} = 3$; $J_{CH\ -CH_3} = 7$

Massenspektrum: 342 (1, M^+), 327 (17), 311 (12), 310 (73), 285 (15), 284 (100), 264 (7), 239 (7), 219 (5), 218 (15), 217 (11), 205 (4), 204 (5), 203 (13), 201 (4), 185 (5), 173 (9), 162 (11), 157 (28), 130 (11), 117 (12), 103 (13), 91 (12), 90 (13), 89 (12), 77 (13), 76 (19), 75 (20), 63 (16).

$C_{13}H_{18}N_4O_5S$ (342,4)

Ber.	C 45,61	H 5,30	N 16,36
Gef.	C 45,71	H 5,25	N 16,50

Dehydrierung der Sulfonylharnstoffe

Dehydrierung von N-(5-Nitro-2-piperidino-phenyl-sulfonyl)-harnstoff (22)

1,15 g (3,5 mmol) 22 wurden umgesetzt mit 3,03 g (14 mmol) HgO und 5,5 g (14 mmol) $Na_2EDTA.2H_2O$.
Lösungsmittel: 40 ml 25 proz. Ethanol

	1.Versuch	2.Versuch
Reaktionszeit	20 min	2 h
Ausbeute an Sulfonamid 11	0,1 g (11%)	-
Ausbeute an Sulfonylaminal 33	0,46 g (46%)	-
Ausbeute an Sulfonylamidin 30	0,16 g (16%)	0,72 g (61%)
Hg-Abscheidung berechnet auf 4 Ox.Äq.	46% d.Th.	103% d.Th.

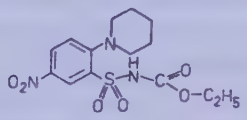
Hydrolyseversuch mit 22

Reaktionsansatz wie bei der Dehydrierung von 22 mit dem Unterschied, daß kein HgO zugesetzt wurde. Die Trennung der Reaktionsprodukte erfolgte sc.

- Sorbens: Kieselgel 60 MERCK (0,063-0,2 mm)
- $\varnothing$ = 2,5 cm; L = 95 cm
- Fließmittel: Chloroform/Essigester 80/20

	1.Versuch	2.Versuch
Reaktionszeit	20 min.	2 h
Rückgew. 22	0,9 g (78%)	0,19 g (17%)
Ausbeute an Sulfonamid 11	27 mg (3%)	0,12 g (12%)
Ausbeute an Sulfonylurethan 50	27 mg (2%)	0,46 g (37%)

N-(5-Nitro-2-piperidino-phenyl-sulfonyl)-carbaminsäure-ethylester (50)
Schmp.: 121°C
DC: R_f = 0,25 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3400, 3200, 3100, 2940, 2820, 1720, 1590, 1580, 1420, 1470, 1410, 1350, 1310, 1250, 1170, 1065, 980, 915, 880, 840, 770, 750, 650.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

12,0	1H	s	-NH- (austauschbar)
8,7	1H	d	H-6
8,4	1H	dd	H-4
7,5	1H	d	H-3
4,0	2H	q	$-O-CH_2-$
3,1-3,3	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,6	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

1,0 3H t $-CH_3$

J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3; $J_{CH_2-CH_3}$ = 7

Massenspektrum: 357 (3, M^+), 356 (1), 328 (1), 284 (1), 283 (1), 282 (6), 269 (7), 239 (6), 205 (17), 204 (100), 203 (17), 189 (9), 174 (13), 159 (15), 158 (9), 157 (14), 149 (16), 130 (13), 117 (9), 103 (18), 91 (12), 84 (21), 76 (22), 67 (33), 55 (23).

$C_{14}H_{19}N_3O_6S$ (357,4)

Ber.	C 47,05	H 5,36	N 11,75
Gef.	C 47,34	H 5,46	N 11,55

Darstellung von 50 durch Umsetzung des Sulfonamids 11 mit Chlorameisensäureethylester

3 g (10,5 mmol) 11 und 2 g (18,5 mmol) Chlorameisensäureethylester wurden in 60 ml 96 proz. Ethanol gelöst, unter Zusatz von 2 g K_2CO_3 drei Std. bei 0°C gerührt[59] und anschließend eine Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Kaliumsalz abfiltriert und in Wasser gelöst. Dann wurde mit 20 proz. Essigsäure angesäuert, 3 x mit 80 ml Ether ausgeschüttelt und aus 96 proz. Ethanol umkristallisiert. Das Verfahren wurde nicht optimiert.

Ausbeute: 1,8 g (24%)

Dehydrierung von 50

1 g (2,8 mmol) 50 wurden umgesetzt mit 2,42 g (11,2 mmol) HgO und 4,16 g (11,2 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$.

Lösungsmittel: 40 ml 50proz. Ethanol

	1.Versuch	2.Versuch
Reaktionszeit	20 min.	2 h
Rückgew. 50	0,82 g (82%)	0,54 g (54%)
Ausbeute an Sulfonylamidin 30	0,02 g (2,5%)	0,16 g (20%)
Hg-Abscheidung, berechnet auf 4 Ox.Äq.	10% d.Th.	35% d.Th.

Dehydrierung von [5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-phenylsulfonyl]-harnstoff (23)
1,2 g (3,5 mmol) 23 wurden umgesetzt mit 3,03 g (14 mmol) HgO und 5,5 g (14 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$.
Lösungsmittel: 40 ml 25 proz. Ethanol
Reaktionszeit: 2 h
Hg-Abscheidung: 91% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.
Ausbeute an Sulfonylaminal 34: 0,09 g (9%)
Ausbeute an Sulfonylamidin 31: 0,57 g (55%)

Dehydrierung von [5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-phenylsulfonyl]-harnstoff (21)
0,55 g (1,75 mmol) 21 wurden umgesetzt mit 1,52 g (7 mmol) HgO und 2,75 g (7 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$.
Lösungsmittel: 20 ml 50 proz. Ethanol
Reaktionszeit: 2 h
Hg-Abscheidung: 45% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.

Die übliche Aufarbeitung ergab ein Gemisch aus drei Produkten, aus welchen das Sulfonylamidin 29 durch Ausfällen mit Ether aus 20 ml einer Chloroform-Lösung gewonnen wurde. Dann wurde sc die bisher unbekannte Substanz vom Sulfonamid 10 getrennt.

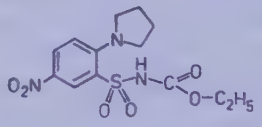
- Sorbens: Kieselgel 60 MERCK (0,063-0,2 mm)
- $\varnothing$ = 2,5 cm; L = 95 cm
- Fließmittel: Chloroform/Essigester 80/20

Ausbeute an: - Sulfonylamidin 29: 70 mg (15%)
- Sulfonamid 10: 120 mg (25%)
- Sulfonylurethan 51: 170 mg (28%)

N-[5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-phenyl-sulfonyl]-carbaminsäureethylester (51)

Schmp.: 158°C

DC: R_f = 0,7 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3280, 3100, 2980, 2880, 1750, 1600, 1560, 1490, 1425, 1340, 1320, 1265, 1220, 1145, 1130, 1045, 950, 910, 820, 800, 770, 745, 660.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

12,3	1H	s	-NH- (austauschbar)
8,7	1H	d	H-6
8,1	1H	dd	H-4
7,0	1H	d	H-3
4,1	2H	q	$-O-CH_2-$
3,0-3,7	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
2,0	4H	m,br.	$-C-(CH_2)_2-C-$
1,2	3H	t	$-CH_3$

J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3; $J_{CH_2-CH_3}$ = 7

Massenspektrum: M^+ fehlt, 307 (1), 298 (2), 297 (2), 294 (2), 279 (2), 255 (3), 237 (2), 232 (2), 191 (8), 190 (30), 189 (16), 167 (19), 150 (14), 149 (100), 145 (16), 144 (14), 143 (16), 127 (14), 111 (16), 97 (27), 85 (41), 71 (76), 69 (51).

$C_{13}H_{17}N_3O_6S$ (343,4)

Ber.	C 45,48	H 4,99	N 12,24
Gef.	C 45,49	H 4,99	N 12,01

Dehydrierung von [2-(2-Methyl-piperidino)-5-nitro-phenyl-sulfonyl]-harnstoff (24)

0,89 g (2,6 mmol) 24 wurden umgesetzt mit 2,25 g (10,4 mmol) HgO und 4,1 g (10,4 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$.

Lösungsmittel: 40 ml 50 proz. Ethanol

Reaktionszeit: 3 h

Hg-Abscheidung: 113% d.Th., berechnet auf 2 Ox.Äq.

Reaktionsprodukt: 39

5-Nitro-2-(5-oxo-hexylamino)-benzolsulfonamid (39) (Kap. 3.3.1.)

Herstellung von N-[2-(2-Methyl-piperidino)-5-nitro-phenyl-sulfonyl]-carbaminsäureethylester (69)

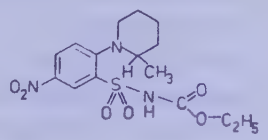
Die Reaktion erfolgte analog zur Herstellung von 50 (Kap. 5.2.3.).

4 g (13,3 mmol) 15 wurden mit 2,55 g (23,6 mmol) Chlorameisensäureethylester umgesetzt.

Ausbeute: 1,3 g (26%)

Schmp.: 161°C - gelbe Kristalle -

DC: R_f = 0,4 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3200, 3100, 2980, 2950, 2800, 1720, 1595, 1585, 1520, 1470, 1410, 1380, 1350, 1300, 1260, 1175, 1065, 910, 900, 850, 775, 650.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

12,1	1H	s	-NH- (austauschbar)
8,7	1H	d	H-6
8,5	1H	dd	H-4
7,7	1H	d	H-3
4,0	2H	q	$-O-CH_2-$
3,0-3,6	2H	m,br.	$-N-CH_2-$
2,1-2,9	1H	m,br.	-N-CH-C-
1,0-2,0	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-N-$
1,0	3H	t	$-O-C-CH_3$

$J_{CH_2-CH_3} = 8$; $J_{CH-CH_3} = 7$

Massenspektrum: 371 (3, M^+), 357 (15), 356 (81), 326 (4), 325 (3), 324 (3), 312 (6), 311 (15), 310 (100), 284 (5), 264 (8), 239 (6), 217 (6), 203 (8), 185 (5), 173 (8), 162 (10), 157 (23), 149 (8), 130 (13), 117 (19), 116 (15), 103 (15), 91 (17), 90 (19), 89 (17), 77 (21), 76 (29), 75 (29), 63 (23).

$C_{15}H_{21}N_3O_6S$ (371,4)

Ber.	C 48,51	H 5,70	N 11,31
Gef.	C 48,20	H 5,51	N 11,40

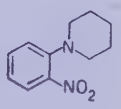
Dehydrierung von 69

0,97 g (2,6 mmol) wurden umgesetzt mit 2,25 g (10,4 mmol) HgO und 4,1 g (10,4 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$.
Lösungsmittel: 40 ml 50 proz. Ethanol
Reaktionszeit: 3 h
Hg-Abscheidung: 71% d.Th., berechnet auf 2 Ox.Äq.
Durch die übliche Aufarbeitung wurde ein Gemisch aus zwei Komponenten erhalten, das sc getrennt wurde:
- Sorbens: Kieselgel 60 MERCK (0,063-0,2 mm)
- $\varnothing$ = 2,5 cm; L = 50 cm
- Fließmittel: Chloroform/Essigester 80/20
- Rückgewonnenes 69: 0,27 g (28%)
- Ausbeute an sek. Amin 39: 0,45 g (54%)

Darstellung der N-[2-(tert. Amino)-phenyl]-4-toluol-
sulfonamide

I. Darstellung der o-Nitrophenylamine

1-(2-Nitrophenyl)-piperidin (75)[9]



11,0 g (0,07 mol) o-Chlornitrobenzol wurden mit 17,9 g (0,21 mol) Piperidin erhitzt. Reaktionstemperatur: 100°C
Reaktionszeit: 3 h
Nach dem Abkühlen wurden 50 ml Wasser zugesetzt, das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt und 3 x aus 96 proz. Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 12 g (83%)
Schmp.: 74°C; Lit.[9]: 77°C, Lit.[64]: 77-77,5°C
DC: R_f = 0,7 (FM I)
R_f = 0,8 (FM II) - rotgelbe Kristalle -

IR-Spektrum (KBr): 2940, 2920, 2820, 1600, 1565, 1500, 1485, 1380, 1340, 1300, 1325, 1130, 1030, 925, 850, 780, 755, 710.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

6,9-7,9	4H	m	4 ar. H
2,95	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,55	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

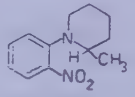
Massenspektrum: 206 (21, M^+), 189 (100), 172 (46), 171 (42), 159 (54), 158 (50), 144 (50), 130 (50), 119 (46), 117 (38), 104 (54), 93 (50), 91 (33), 78 (38), 77 (96), 65 (38).

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,2)

Ber.	C 64,06	H 6,84	N 13,58
Gef.	C 64,07	H 6,80	N 13,62

2-Methyl-1-(2-nitrophenyl)-piperidin (76)[9]

8,1 g (95 mmol) o-Chlornitrobenzol wurden mit 5 g (31 mmol) 2-Methylpiperidin erhitzt.



Reaktionstemperatur: 130°C

Reaktionszeit: 7 h

Durch Destillation im Vakuum wurde ein gelbrotes Öl erhalten, welches über das Perchlorat gereinigt wurde.

Ausbeute: 4,5 g (64%)

Sdp.$_{15}$: 174°C; Perchlorat-Schmp.: 170°C;
Lit.[9]: 170-172°C

DC: R_f = 0,64 (FM I)

IR-Spektrum (KBr): 3120, 3060, 2950, 1610, 1550, 1490, 1460, 1370, 1350, 1330, 1250, 1165, 1090, 990, 875, 790, 740, 690, 625.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

7,1-7,9	4H	m	4 ar. H
2,4-3,4	3H	m,br.	$-N-CH_2-$ und $-N-CH-C-$
1,3-2,0	6H	m,br.	$-N-C-(CH_2)_3-C-$
0,8	3H	d	$-CH_3$

J_{CH-CH_3} = 7

Massenspektrum: 220 (8, M^+), 215 (100), 213 (69), 189 (14), 187 (8), 172 (39), 171 (25), 159 (14), 158 (22), 144 (14), 130 (19), 119 (25), 104 (25), 91 (17), 83 (17), 77 (42), 67 (22).

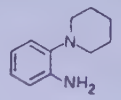
Öl:	$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,3)		
Perchlorat:	$C_{12}H_{16}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (320,8)		
Ber.	C 44,93	H 5,34	N 8,73
Gef.	C 44,70	H 5,33	N 8,63

II. Darstellung der o-Phenylendiamine

Die Nitrogruppe wurde mit H_2 und 10 proz. Pd/C zur Aminogruppe reduziert[50,51,52].
Wasserstoffdruck: 1-2 kp/cm^2
Reaktionstemperatur: 20°C
Reaktionszeit: 8 h

1-(2-Aminophenyl)-piperidin (77)

4 g (19,4 mmol) 75 wurden in 300 ml 96 proz. Ethanol unter Zusatz von 1 g 10proz. Pd/C reduziert.
H_2-Verbrauch: 114%
Ausbeute: 3,2 g (94%)
Schmp.: 47°C; Lit.[9]: 45°C,
Lit.[65]: 45,5°C



DC: R_f = 0,6 (FM I)

IR-Spektrum (KBr): 3400, 3340, 3070, 3030, 2940, 2840, 2790, 1605, 1500, 1280, 1230, 1210, 1140, 1110, 920, 845.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

6,4-7,0	4H	m	4 ar. H
4,7	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
2,5-2,9	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,6	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

Massenspektrum: 176 (47, M^+), 175 (26), 147 (24), 130 (16), 119 (100), 108 (18), 92 (21), 84 (13), 65 (24).

$C_{11}H_{16}N_2$ (176,3)

Ber.	C 74,96	H 9,15	N 15,89
Gef.	C 74,96	H 9,43	N 16,19

1-(2-Aminophenyl)-2-methyl-piperidin (78)

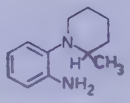
4 g (18,2 mmol) 76 wurden in 300 ml 96 proz. Ethanol unter Zusatz von 0,5 g 10proz. Pd/C reduziert.

H_2-Verbrauch: 108%

Ausbeute: 3g (87%)

Sdp.$_1$: 93°C; Lit.[9]: 90-91°C

DC: R_f = 0,5 (FM I)



IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3450, 3360, 2940, 2860, 2800, 2720, 1600, 1565, 1495, 1450, 1380, 1340, 1285, 1265, 1150, 1140, 1110, 1080, 1060, 900.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

6,5-7,2	4H	m	4 ar. H
4,1	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
2,3-3,2	3H	m,br.	$-N-CH_2-$ und $-N-CH-C-$
1,2-2,0	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$
0,85	3H	d	$-CH_3$

J_{CH-CH_3} = 7

Massenspektrum: 190 (42, M^+), 189 (6), 175 (100), 147 (13), 133 (8), 130 (8), 119 (40), 108 (7), 92 (12), 65 (13).

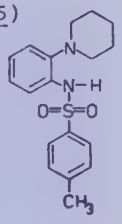
$C_{12}H_{18}N_2$ (190,3)

Ber.	C 75,74	H 9,53	N 14,72
Gef.	C 75,45 c	H 9,62	N 14,63

III. Umsetzung zu den N-[2-(tert. Amino)-phenyl]-4-toluolsulfonamiden

Die Herstellung erfolgte nach Lit.[66].
10 mmol des jeweiligen Amins wurden bei 20°C in 15 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und unter Rühren mit 1,91 g (10 mmol) 4-Toluolsulfochlorid versetzt. Nach 3 Std. wurden 100 ml Wasser zugegeben, mit verd. H_2SO_4 auf pH 7-8 eingestellt und der Niederschlag abgesaugt. Umkristallisation aus 96 proz. Ethanol.

N-(2-Piperidinophenyl)-4-toluolsulfonamid (25)



Ausgangsmenge: 1,76 g 77
Ausbeute: 2,88 g (87%)
Schmp.: 121°C
DC: R_f = 0,7 (FM I)

IR-Spektrum (KBr): 3250, 2940, 2800, 1590, 1490, 1435, 1380, 1355, 1320, 1290, 1230, 1160, 1090, 935, 810, 755, 740, 660.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,5	1H	s	-NH- (austauschbar)
7-7,8	8H	m	8 ar. H
2,3-2,7	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,4-1,8	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

Massenspektrum: 330 (2, M^+), 176 (13), 175 (100), 147 (13), 132 (10), 131 (5), 130 (15), 119 (25), 118 (13), 92 (18), 91 (23), 65 (25).

$C_{18}H_{22}N_2O_2S$ (330,5)

Ber.	C 65,43	H 6,71	N 8,48
Gef.	C 65,44	H 6,85	N 8,72

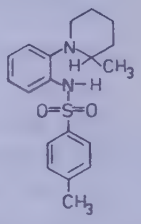
N-[2-(2-Methyl-piperidino)-phenyl]-4-toluolsulfonamid (26)

Ausgangsmenge: 1,9 g 78

Ausbeute: 3 g (88%)

Schmp.: 106°C

DC: R_f = 0,7 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3170, 2950, 2800, 1600, 1490, 1450, 1380, 1360, 1335, 1280, 1245, 1190, 1180, 1170, 1095, 1080, 920, 810, 770, 755, 715, 66

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

8,35	1H	s	-NH- (austauschbar)
6,8-7,25	8H	m	8 ar. H
1,9-2,9	3H	m,br.	$-N-CH_2-$ und -N-CH-
2,3	3H	s	$Ar-CH_3$
1,0-1,9	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$
0,55	3H	d	$-N-C-CH_3$

J_{CH-CH_3} = 7

Massenspektrum: 344 (11, M^+), 329 (8), 190 (16), 189 (100), 187 (5), 175 (8), 174 (27), 173 (24), 147 (11), 146 (5), 145 (8), 133 (11), 132 (8), 131 (5), 130 (5), 119 (19), 118 (11), 107 (8), 92 (14), 91 (16), 65 (16).

$C_{19}H_{24}N_2O_2S$ (344,5)

Ber.	C 66,25	H 7,02	N 8,13
Gef.	C 65,93	H 6,94	N 8,06

Dehydrierung der N-[2-(tert. Amino)-phenyl]-4-toluolsulfonamide

Dehydrierung von N-(2-Piperidino-phenyl)-4-toluolsulfonamid (25)

0,99 g (3 mmol) 25 wurden umgesetzt mit 2,6 g (12 mmol) HgO und 4,5 g (12 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$.
Lösungsmittel: 40 ml 50 proz. Ethanol
Reaktionszeit: 3 h
Hg-Abscheidung: 96% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.
Nach der üblichen Filtration des Reaktionsgemisches wurde durch Ausschütteln des Filtrates 79 gewonnen. 80 wurde erhalten durch Digerieren des abfiltrierten Niederschlages mit 96 proz. Ethanol sowie durch Ausschütteln des alkalisierten Filtrates mit Ether.
Ausbeute: - 79: 10 mg (1%)
- 80: 380 mg (74%)

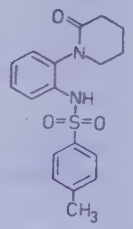
Nachweis von p-Toluolsulfonsäure

Das Filtrat wurde zur Trockene eingeengt und bei 0°C mit 100 ml konz. HCl versetzt. Die nicht gelöste Substanz wurde abgesaugt, mit 96 proz. Ethanol versetzt und durch Filtration von EDTA befreit. Nach Einengen des Filtrats bis zur Trockene erfolgte Umkristallisation aus konz. HCl. Die erhaltene Substanz konnte als 4-Toluolsulfonsäure identifiziert werden (IR-, MS-, NMR-Spektrum).
Ausbeute: 120 mg (21%)
Dc konnte kein p-Toluolsulfonsäureethylester (R_f = 0,5; FM II) gefunden werden.

N-[(2-Oxo-piperidino)-phenyl]-4-toluolsulfonamid (79)

Schmp.: 147°C

DC: R_f = 0,2 (FM I)



IR-Spektrum (KBr): 3420, 3200, 2960, 2860, 1630, 1590, 1485, 1435, 1330, 1320, 1160, 1150, 1095, 950, 935, 820, 770, 650.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

7,1-7,7	8H	m	8 ar. H
7,0	1H	s	-NH- (austauschbar)
3,5	1H	m,br.	$-N-CH_{eq}-C-$
3,1	1H	m,br.	$-N-CH_{ax}-C-$
2,5	2H	m	$-CO-CH_2-$
2,4	3H	s	$-CH_3$
1,5-2,0	4H	m	$-C-(CH_2)_2-C-$

Massenspektrum: 344 (2, M^+), 189 (100), 172 (57), 171 (43), 161 (22), 147 (70), 144 (30), 135 (9), 132 (17), 119 (43), 92 (30), 91 (57), 77 (22), 65 (43), 55 (39), 51 (22).

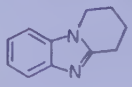
$C_{18}H_{20}N_2O_3S$ (344,4)

Ber.	C 62,77	H 5,85	N 8,13
Gef.	C 62,78	H 6,05	N 8,02

1,2,3,4-Tetrahydro-pyrido-[2,1-a]-benzimidazol (80)

Schmp.: 100°C; Lit.[9]: 101°C

DC: R_f = 0,05 (FM I);
R_f = 0,7 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3040, 2950, 2890, 1610, 1510, 1480, 1455, 1415, 1375, 1320, 1315, 1290, 1275, 1230, 1140, 1010, 900, 970, 960.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

7,0-7,7	4H	m	4 ar. H
4,0-4,3	2H	m,br.	$-N-CH_2-$
2,8-3,2	2H	m,br.	$-N=C-CH_2-$
1,8-2,3	4H	m,br.	$-C-(CH_2)_2-C-$

Massenspektrum: 172 (100, M^+), 171 (68), 169 (9), 157 (5), 156 (9), 145 (9), 144 (25), 143 (23), 131 (5), 130 (5), 129 (5), 118 (18), 117 (32), 104 (5), 103 (9), 102 (14), 91 (9), 90 (18), 78 (5), 77 (23), 76 (18), 65 (9), 64 (14), 63 (14).

$C_{11}H_{12}N$ (172,2)

Ber.	C 76,71	H 7,02	N 16,26
Gef.	C 76,50	H 6,95	N 16,34

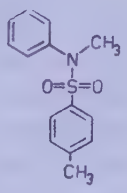
Dehydrierung von N-[2-(2-Methyl-piperidino)-phenyl]-4-toluolsulfonamid (26)

	1.Versuch	2.Versuch
Ausgangsmenge 26	1,03 g (3 mmol)	1,03 g (3 mmol)
HgO	2,6 g (12 mmol) (8 Ox.Äq.)	1,3 g (6 mmol) (4 Ox.Äq.)
$Na_2EDTA \cdot 2H_2O$	4,5 g (12 mmol)	2,24 g (6 mmol)
Rkt. Temp.	100°C	80°C
Rkt. Zeit	3 h	1 h
Hg-Abscheidung, berechnet auf 2 Ox.Äq.	218% d.Th.	188% d.Th.
Isolierte p-Toluolsulfonsäure	0,22 g (39%)	0,18 g (32%)
Rückgewonnenes 26	-	0,1 g (10%)

Das Reaktionsgemisch enthielt viel teerartige Substanz. Außer p-Toluolsulfonsäure (Isolierung wie bei Dehydrierung von 25) wurden keine definierten Reaktionsprodukte gefunden.

Dehydrierung von 1-(2-Aminophenyl)-piperidin (78)
0,57 g (3 mmol) 78 wurden mit 1,3 g (6 mmol) HgO und 2,24 g (6 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$ umgesetzt.
Reaktionstemperatur: 80°C
Reaktionzeit: 1 h
Gleich zu Beginn färbte sich der Ansatz dunkelrot, dann schwarz.
Hg-Abscheidung: 192% d.Th., berechnet auf 2 Ox.Äq.
Nach Ende der Reaktion konnte dc kein 78 mehr nachgewiesen werden. Mit FM I lagen die R_f-Werte sämtlicher Extrakte des Reaktionsgemisches bei 0. Bei Verwendung von FM III war ein starkes tailing (braun) bis zur Fließmittelfront zu bemerken. Diese Erscheinung war auch bei der Dehydrierung von 26 zu beobachten.

Darstellung von N-Methyl-N-phenyl-4-toluolsulfonamid (84)
4 g (37 mmol) N-Methylanilin wurden mit 14 g (74 mmol) 4-Toluolsulfochlorid in 70 ml 12 proz. KOH gerührt[78]. Nach 3 Std. wurde überschüssiges Toluolsulfochlorid durch 20 min. Erwärmen auf 70°C zerstört. Nach Ansäuern mit verd. HCl erfolgten Ausschütteln von 84 mit Ether und Umkristallisation aus 96 proz. Ethanol.
Ausbeute: 8,4 g (87%)
Schmp.: 89°C; Lit.[68]: 93,5-94,5°C
DC: R_f = 0,6 (FM I)



IR-Spektrum ($CHCl_3$): 2940, 1595, 1490, 1450, 1350, 1310, 1170, 1155, 1090, 1080, 1070, 1025, 910, 865, 650.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

6,9-7,5	9H	m	9 ar. H
3,1	3H	s	$-N-CH_3$
2,35	3H	s	$Ar-CH_3$

Massenspektrum: 261 (36, M^+), 197 (24), 196 (20), 182 (12), 156 (12), 155 (8), 107 (16), 106 (100), 105 (16), 104 (12), 91 (44), 79 (24), 77 (48), 65 (28).

$C_{14}H_{15}NO_2S$	(261,3)		
Ber.	C 64,34	H 5,79	N 5,36
Gef.	C 64,39	H 5,92	N 5,30

Dehydrierung von N-Methyl-N-phenyl-4-toluolsulfonamid (84)
0,94 g (3,5 mmol) 84 wurden umgesetzt mit 3,3 g (14 mmol) HgO und 5,5 g (14 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$.
Reaktionszeit: 3h
Hg-Abscheidung: 4% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.
Auch dc wurden keine Reaktionsprodukte gefunden.
Rückgewonnenes 84 : 0,84 g (89%)

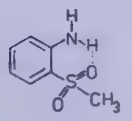
Darstellungsversuche der [(o-tert. Amino)-phenyl]-methyl-sulfone

1. Methode:
20 g (144 mmol) 2-Mercaptoanilin wurden mit 80 g (780 mmol) Acetanhydrid und 16 g (200 mmol) wasserfreiem Natriumacetat 4h unter Rückfluß auf 100°C erhitzt[74], anschließend Acetanhydrid unter vermindertem Druck bei 90°C abdestilliert. Nach Zusatz von 20 ml H_2O blieb die Temperatur noch 10 min. bei 90°C. Die beim Abkühlen unter Zusatz von weiteren 20 ml H_2O auskristallisierte Substanz wurde mit 120 ml Eisessig und 70 ml (570 mmol) 30proz. H_2O_2 versetzt und 3h auf 100°C erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erfolgte ein Umkristallisieren der zurückgebliebenen zähflüssigen Masse aus 96proz. Ethanol. Diese N-Acetylverbindung wurde mit 80 ml 96proz. Ethanol sowie 70 ml konz. HCl versetzt, 4h unter Rückfluß auf

80°C erhitzt und nach dem Abziehen des Lösungsmittels aus 96proz. Ethanol umkristallisiert.

Reaktionsprodukt: 86

(2-Aminophenyl)-methyl-sulfon (86)



Ausbeute: 11,9 g (48%)

Schmp.: 72°C; Lit.[74]: 65-66°C

DC: R_f= 0,4 (FM I)

IR-Spektrum (KBr): 3480, 3380, 3220, 3020, 2920, 1625, 1600, 1565, 1485, 1455, 1420, 1340, 1315, 1290, 1280, 1170, 1160, 1135, 960, 945, 780, 760.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

6,6-7,7	4H	m	4 ar. H
6,0	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,1	3H	s	$-CH_3$

Massenspektrum: 171 (88, M^+), 156 (25), 140 (6), 108 (38), 92 (100), 80 (19), 65 (69), 52 (13).

$C_7H_9NO_2S$ (171,2)

Ber.	C 49,11	H 5,30	N 8,18
Gef.	C 48,84	H 5,21	N 8,11

Umsetzung von 86 mit 1,5-Dibrompentan

Äquimolare Mengen beider Substanzen wurden unter den nachstehenden Bedingungen unter Rühren im Ölbad erhitzt.

	1.Versuch Lit.[75,76]	2.Versuch	3.Versuch Lit.[77]	4.Versuch
Ausgangs-menge 86	0,7 g (4,1mmol)	0,7 g (4,1mmol)	2,1 g (12,3mmol)	1,4 g (8,2mmol)
1,5-Dibrom-pentan	0,94 g (4,1mmol)	0,94 g (4,1mmol)	2,82 g (12,3mmol)	1,9 g (8,2mmol)
Lösungs-mittel	Toluol 5 ml	–	Amylalko-hol 70 ml	DMSO 8 ml
Zusatz von	Na_2CO_3 0,43 g (4,1mmol)	Na_2CO_3 0,43 g (4,1mmol)	K_2CO_3 3,4 g (25mmol)	Na_2CO_3 0,86 g (8,2mmol)
Reaktions-zeit	28 h	3 h	16 h	3 h
Temperatur	120°C	180°C	130°C	190°C
Rückgewon-nenes 86	0,66 g (94%)	0,4 g (57%)	1,3 g (62%)	0,7 g (50%)
Ausbeute an 87	–	0,02 g (2%)	–	–

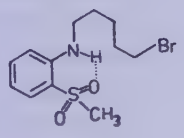
Soweit möglich (im 1. und 3.Versuch) wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen; bei allen Versuchen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit verd. Natronlauge versetzt und im Alkalischen mit Ether sowie $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Im 3. Versuch erfolgte die Trennung sc:

- Sorbens: Kieselgel 60 MERCK (0,063-0,2 mm)
- Ø = 2,5 cm, L = 85 cm
-Fließmittel: Chloroform/Essigester 80/20

Reaktionsprodukt: 87 (gelbes Öl)

[2-(5-Brom-pentylamino)-phenyl]-methyl-sulfon (87)

DC: R_f = 0,6 (FM I)



IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3280, 2960, 2940, 2920, 1450, 1330, 1310, 1290, 1150, 1140, 1130, 955, 945, 900, 860.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

6,6-7,5	5H	m	4 ar. H und -NH- (austauschbar)
3,0-3,6	4H	m	$-N-CH_2-$ und $Br-CH_2-$
3,0	3H	s	$-CH_3$
1,4-2,0	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

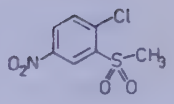
Massenspektrum: 321/319 (4, M^+), 261 (4), 240 (45), 224 (6), 210 (9), 186 (8), 185 (11), 184 (100), 172 (6), 159 (4), 136 (6), 130 (8), 104 (11), 103 (17), 92 (13), 91 (15), 80 (6), 79 (6), 78 (11), 77 (15), 69 (9), 65 (11).

$C_{12}H_{18}BrNO_2S$ (320,3)

Ber.	C 45,01	H 5,61	N 4,37
Gef.	C 44,86	H 5,81	N 4,31

2. Methode

I. Herstellung von (2-Chlor-5-nitro-phenyl)-methyl-sulfon (89)



1,1 g (5 mmol) (2-Amino-5-nitro-phenyl)-methylsulfon (88) wurden in 10 ml konz. H_2SO_4 gelöst und bei 0°C mit 0,41 g (6 mmol) $NaNO_2$, gelöst in 6 ml konz. H_2SO_4, diazotiert[78,79,80] und mit 15 ml Eisessig versetzt. Dieses Gemisch wurde zu einer Lösung von 0,7 g CuCl in 10 ml konz. HCl getropft (Reaktionstemperatur unter 30°C). Nach beendeter Gasentwicklung folgten einstündiges Erhitzen, Stehenlassen über Nacht, Absaugen des Niederschlages und Umkristallisieren aus Chloroform/Ethanol.

Ausbeute: 0,6 g (51%)

Schmp.: 169°C

DC: R_f = 0,4 (FM I)

IR-Spektrum (KBr): 3100, 3030, 3020, 2930, 1610, 1575, 1535, 1450, 1360, 1320, 1250, 1160, 1045, 975, 920, 890, 850, 790, 760, 740.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

8,4-8,7	2H	m(d+dd)	H-4 und H-6 (überlagert)
8,0	1H	d	H-3
3,45	3H	s	$-CH_3$

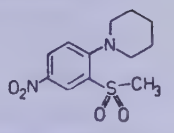
J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3

Massenspektrum: 235 (33, M^+), 222 (7), 220 (17), 201 (7), 189 (3), 187 (3), 175 (33), 173 (100), 158 (13), 156 (30), 143 (10), 139 (13), 126 (27), 110 (30), 79 (23), 75 (57), 74 (33), 63 (60).

$C_7H_6ClNO_4S$ (235,6)

Ber.	C 35,68	H 2,57	N 5,94
Gef.	C 35,88	H 2,54	N 6,22

II. Herstellung von (5-Nitro-2-piperidino-phenyl)-methyl-sulfon (28)



0,5 g (2,1 mmol) 89 wurden mit 1g (11 mmol) Piperidin 1h in 5 ml 96proz. Ethanol zum Sieden erhitzt, die Lösung zur Trockene eingeengt und 28 aus 96proz. Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,46 g (76%)

Schmp.: 155°C

DC: R_f = 0,55 (FM I)

IR-Spektrum (KBr): 3120, 3090, 3050, 3030, 2960, 2940, 2860, 2820, 1600, 1585, 1520, 1455, 1345, 1315, 1305, 1250, 1155, 1125, 1055, 1030, 970, 925, 850, 760.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6)

8,4-8,7	2H	m(d+dd)	H-4 und H-6 (überlagert)
7,7	1H	d	H-3
3,45	3H	s	$-CH_3$
3,15	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,7	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

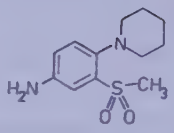
J_{3-4} = 9; J_{4-6} = 3

Massenspektrum: 284 (14, M^+), 269 (5), 267 (11), 255 (30), 205 (19), 204 (100), 203 (32), 189 (27), 185 (16), 175 (22), 160 (14), 159 (19), 158 (16), 149 (22), 130 (19), 117 (14), 103 (22), 91 (11), 84 (38), 76 (27), 67 (41).

$C_{12}H_{16}N_2O_4S$ (284,3)

Ber.	C 50,69	H 5,67	N 9,85
Gef.	C 50,56	H 5,59	N 10,19

III. Herstellung von (5-Amino-2-piperidino-phenyl)-methyl-sulfon (90)



1 g (3,6 mmol) 28 wurde unter Zusatz von 12o mg 10proz. Pd/C in 150 ml Methanol mit H_2 reduziert.
H_2-Druck: 1-2 kp/cm^2
Reaktionstemperatur: 20°C
Reaktionszeit: 5h
H_2-Verbrauch: 110%
Ausbeute: 0,8 g (88%)
Schmp.: 182°C
DC: R_f = 0,2 (FM I)

IR-Spektrum (KBr): 3460, 3380, 3220, 3040, 2940, 2850, 2830, 2810, 1630, 1610, 1500, 1445, 1310, 1290, 1220, 1160, 1140, 1130, 1110, 965, 955, 840, 770.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

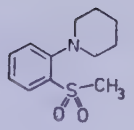
6,8-7,4	3H	m	3 ar. H
5,45	2H	s	$-NH_2$ (austauschbar)
3,35	3H	s	$-CH_3$
2,8	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,6	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

Massenspektrum: 254 (100, M^+), 253 (56), 225 (96), 212 (32), 199 (16), 186 (40), 174 (56), 173 (44), 159 (20), 155 (32), 145 (96), 132 (44), 119 (84), 107 (56), 92 (72), 84 (76), 65 (80).

$C_{12}H_{18}N_2O_2S$ (254,4)

Ber.	C 56,67	H 7,13	N 11,01
Gef.	C 56,44	H 7,17	N 10,96

IV. Herstellung von (2-Piperidino-phenyl)-methyl-sulfon (27)



0,76 g (3 mmol) 90 wurden in 6 ml halbkonz. HCl bei 0°C mit 0,35 g (5 mmol) $NaNO_2$, gelöst in 3 ml H_2O, diazotiert. Dazu wurde eine Lösung von 1,27 g (12 mmol) $NaH_2PO_2 \cdot H_2O$ und 20 mg $CuSO_4$ in 7 ml H_2O getropft, anschließend 4h bei 0°C und 16h bei 20°C gerührt. Nach Alkalisieren mit verd. NaOH erfolgte Ausschütteln mit je dreimal 50 ml Ether und $CHCl_3$. Diese Extrakte wurden über eine Säule von neutralem Aluminiumoxid (ALUMINA WOELM N - Aktivität super I) mit $CHCl_3$ als Elutionsmittel gereinigt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,47 g (66%)

Schmp.: 54°C; Perchlorat: 227°C

DC: R_f = 0,6 (FM I)
R_f = 0,8 (FM II)

IR-Spektrum (KBr): 3040, 2930, 2850, 2810, 1585, 1570, 1475, 1445, 1380, 1310, 1300, 1280, 1260, 1220, 1150, 1140, 1100, 1065, 955, 915, 775, 740.

60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d6):

7,3-8,1	4H	m	4 ar. H
3,4	3H	s	$-CH_3$
2,9	4H	m,br.	$-CH_2-N-CH_2-$
1,6	6H	m,br.	$-C-(CH_2)_3-C-$

Massenspektrum: 239 (38, M^+), 238 (21), 224 (3), 222 (10), 211 (14), 210 (100), 207 (7), 197 (7), 190 (9), 184 (10), 171 (7), 162 (10), 160 (14), 159 (69), 158 (55), 156 (10), 144 (31), 140 (41), 132 (24), 131 (35), 130 (90), 118 (31), 117 (34), 104 (79), 93 (45), 91 (45), 84 (90).

$C_{12}H_{17}NO_2S$ (239,3)
Perchlorat: $C_{12}H_{17}NO_2S \cdot HClO_4$ (339,8):

Ber.	C 42,42	H 5,34	N 4,12
Gef.	C 42,12	H 5,00	N 4,02

Dehydrierung der o-(tert. Amino)-phenyl-methyl-sulfone

Dehydrierung von (5-Nitro-2-piperidino-phenyl)-methyl-sulfon (28)

1 g (3,5 mmol) 28 wurden mit 3,o3 g (14 mmol) HgO und 5,5 g (14 mmol) Na_2EDTA umgesetzt.

	1. Versuch	2. Versuch
Lösungsmittel 60 ml (50/50)	Ethanol/H_2O (28 nicht vollständig gelöst)	N-Methylacetamid/H_2O
Reaktionszeit	4h	4h
Hg-Abscheidung, ber. auf 4 Ox.Äq.	5% d.Th.	5% d.Th.
Rückgewonnenes 28	0,84 g (84%)	0,78 g (78%)

Auch dc wurden keine Reaktionsprodukte gefunden.

Dehydrierung von (2-Piperidino-phenyl)-methyl-sulfon (27)

0,84 g (3,5 mmol) 27 wurden mit 3,03 g (14 mmol) HgO und 5,5 g (14 mmol) $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$ umgesetzt.
Lösungsmittel: 20 ml H_2O
Reaktionszeit: 2,5h
Hg-Abscheidung: 111% d.Th., berechnet auf 4 Ox.Äq.
Reaktionsprodukt: 91

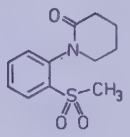
1-(2-Methylsulfonyl-phenyl)-piperidin-2-on (91)

Ausbeute: 0,38 g (43%)

Schmp.: 150°C

DC: R_f = 0,1 (FM I)

R_f = 0,7 (FM II)



IR-Spektrum (KBr): 3070, 3020, 3000, 2970, 2940, 2920, 2880, 1630, 1590, 1570, 1485, 1465, 1450, 1415, 1350, 1340, 1315, 1310, 1180, 1160, 980, 780, 770.

80 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$)

7,1-7,8	4H	m	4 ar. H
3,3-3,9	2H	m,br.	-N-CH_2-
3,1	3H	s	-CH_3
2,5	2H	m,br.	-CO-CH_2-
1,95	4H	m,br.	-C-$(CH_2)_2$-C-

Massenspektrum: 253 (0,1, M^+), 197 (5), 196 (1), 184 (4), 175 (14), 174 (100), 146 (3), 145 (3), 144 (3), 140 (4), 136 (3), 134 (3), 133 (7), 132 (17), 118 (9), 117 (7), 104 (6), 92 (6), 91 (7), 90 (6), 77 (14), 65 (6), 64 (4), 63 (4).

$C_{12}H_{15}NO_3S$ (253,3)

Ber.	C 56,90	H 5,97	N 5,53
Gef.	C 56,64	H 5,96	N 5,43

LITERATURVERZEICHNIS

1) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966)

2) H.Möhrle, C.Kamper und R.Feil, Z. Naturforsch. 31 b, 99 (1976)

3) H.Hellmann und K.Teichmann, Chem. Ber. 91, 2432 (1958)

4) G.Ehrhart und H.Ruschig, Arzneimittel, Bd. 2, 2. Aufl., S. 280, Verlag Chemie, Weinheim 1972

5) E.Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 4. Aufl., S. 184, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1981

6) M.Busch, Dissertation Düsseldorf 1979

7) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 381 (1978)

8) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 672 (1978)

9) J.Gerloff, Dissertation FU Berlin 1975

10) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 219 (1979)

11) H.Möhrle und H.J.Hemmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 200 (1977)

12) H.Möhrle und R.Engelsing, Chem. Ber. 106, 1172 (1973)

13) P.Müller, Dissertation Düsseldorf 1979

14) G.Tröster, Dissertation Düsseldorf 1980

15) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 23 (1966)

16) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 541 (1973)

17) H.Möhrle und S.Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 209 (1973)

18) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 101 (1965)

19) H.J.Hemmerling, Dissertation FU Berlin 1975

20) H.Hellmann und G.Opitz, α-Aminoalkylierungen, S. 67, Verlag Chemie, Weinheim 1960

21) J.D.Loudon und N.Shulman, J. Chem. Soc. 1938, 1618

22) R.A.Abramovitch, T.Chellathurai, W.D.Holcomb, I.T. McMaster und D.P.Vanderpool, J. Org. Chem. 42, 2920 (1977)

23) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 295 (1969)

24) Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe (1926)

25) R.Cameroni, V.Ferioli und M.T.Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27 (7), 574 (1972)

26) R.Cameroni, V.Ferioli und M.T.Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27 (8), 670 (1972)

27) J.Martin, O.Meth-Cohn und H.Suschitzky, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 21, 2451 (1974)

28) H.Möhrle und F.Specks, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 499 (1975)

29) W.Schenker, Angew. Chem. 73, 81 (1961)

30) A.Le Berrc und C.Renault, Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 3139

31) R.Cameroni, G.Gamberine, V.Ferioli und M.T.Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27 (12), 1104 (1972)

32) R.Cameroni, V.Ferioli und M.T.Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 28 (8), 631 (1973)

33) J.Martin, O.Meth-Cohn und H.Suschitzky, J. Chem. Soc. D 20, 1319 (1971)

34) G.Kinast und L.F.Tietze, Angew. Chem. 88, 261 (1976)

35) M.Hesse, H.Meier und B.Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, S. 160, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979

36) E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibl und W.Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, 2. Aufl., I 210, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1981

37) Ref. 42, S. 79

38) F.Bohlmann, Chem. Ber. 91, 2157 (1958)

39) J.Skolik, P.J.Krüger und M.Wiewioroski, Tetrahedron 24, 5439 (1968)

40) H.Möhrle, C.Karl und U.Scheidegger, Tetrahedron 24, 6813 (1969)

41) G.Spiteller und R.Kaschnitz, Monatsh. Chem. 94, 964 (1963)

42) G.Spiteller, Massenspektroskopische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S. 117, Verlag Chemie, Weinheim 1966

43) H.Kienitz, Massenspektrometrie, S. 476, Verlag Chemie, Weinheim 1968

44) R.Adams und J.Mahan, J. Am. Chem. Soc. 64 2588 (1942)

45) H.Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 113 (1966)

46) Deutsches Arzneibuch, 8. Ausgabe 1978, S. 99

47) M.M.Sidky und A.A.El Kateb, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 571 (1968)

48) T.Neilson, H.C.S.Wood und A.G.Wylie, J.Chem. Soc. 1962, 371

49) H.L.Yale, J. Org. Chem. 33, 2382 (1968)

50) M.Freifelder, Practical Catalytic Hydrogenation, Technics und Applications, S. 172, John Wiley & Sons, New York 1971

51) M.Freifelder, Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses, Procedures and Commentary, S. 26, John Wiley & Sons, New York 1978

52) F.Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, S. 237, F.Enke Verlag, Stuttgart 1965

53) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 10/3, 4. Aufl., S. 131, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

54) N.Kornblum, G.D.Cooper und J.E.Taylor, J. Am. Chem. Soc. 72, 3013 (1950)

55) H.Möhrle. Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 612 (1965)

56) H.Möhrle und H.J.Hemmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 586 (1978)

57) Chemische Fabrik von Heyden AG (Erf. E. Haak), D.B.P. 910 779 (6. Mai 1954), C.A. 53, 11304e (1959)

58) Ref. 53, Bd. 9, 4. Aufl., S. 637

59) F.Fieser und M.Fieser, Organische Chemie, 2. Aufl., S. 869, Verlag Chemie, Weinheim 1976

60) Ref. 53 , Bd. 8, 4. Aufl., S. 166

61) A.Lawson und R.B.Tinkler, Chem. Rev. 70. 593 (1970)

62) F.Kurzer, Chem. Rev. 50, 1 (1950)

63) W.I.Weaver, J.K.Simons und W.E.Baldwin, J. Am. Chem. Soc. 66, 222 (1944)

64) M.K.Seikel, J. Am. Soc. 62, 750 (1940)

65) E.Lellmann und R.Just, Chem. Ber. 24, 2103 (1891)

66) M.Hultquist, R.Germann, J.Webb, W.Wright, B.Roth, J. Smith und Y.Subbarow, J. Am. Chem. Soc. 73, 2558 (1951)

67) Ref. 53, Bd. 2, 4. Aufl., S. 488

68) F.Bergel und H.Döring, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 844 (1928)

69) Ref. 62, S. 21

70) H.J.Backer und H.D.Moed, Bull. Soc. Chim. Belg. 57, 211 (1968)

71) A.Lawson und B.Tinkler, Chem. Rev. 70, 593 (1970)

72) Ref. 53, Bd. 9, 4. Aufl., S. 641

73) A.M. Duffield, H.Budzikiewicz und C.Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 86, 5536 (1964)

74) T.Zincke und G.Siebert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 48, 1246 (1915)

75) A.H.Sommers und S.E.Aaland, J. Am. Chem. Soc. 75, 5280 (1953)

76) A.H.Sommers, J. Am. Chem. Soc. 78, 2439 (1956)

77) A.Lüttringhaus und H.Gralheer, Justus Liebigs Ann. Chem. 550, 88 (1941)

78) Ref. 53, Bd. 5/3, 4. Aufl., S. 851

79) H.H.Hodgson und J.Walker, J. Chem. Soc. 1933, 1621

80) E.Pfeil, Angew. Chem. 65, 155 (1953)

81) H.Hellmann und G.Opitz, Justus Liebigs Ann. Chem. 605, 141 (1957)

82) H.Möhrle und C.Miller, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 160 (1983)

83) G.Pagani und S.B.Pagani, Tetrahedron Lett. 1968, 1041

84) H.Thies und F.W.Reuther, Naturwissenschaften 41, 320 (1954)

L E B E N S L A U F

Geburtsdatum:	2. Mai 1954
Geburtsort:	Bürchau, Schwarzwald
Eltern:	Walter Niefenthaler Gretel Niefenthaler, geb. Würger
Schulbildung:	1961-1965: Volkschule Bürchau 1965-1973: Theodor-Heuss-Gymnasium Schopfheim, Baden
Reifeprüfung:	30. Mai 1973
Wehrdienst:	2. Juli 1973 - 30. September 1974 12. Panzerdivision, Philippsburg
Studium des Chemieingenieurwesens:	WS 1974/75 Universität Karlsruhe (TH)
Studium der Pharmazie:	SS 1975 bis SS 1978 Albert Ludwigs-Universität, Freiburg im Breisgau
Pharmaziepraktikum:	1. Oktober 1978 - 30. September 1979 Landwasser-Apotheke, Freiburg i. Br.
Pharmazeutische Prüfung:	19. Oktober 1979 in Stuttgart
Approbation:	15. November 1979
Weiterbildung:	WS 1979/80 Stipendium Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich, Abteilung Pharmazeutische Technologie (Leiter: Prof. Dr. P. Speiser)

Beginn der vorliegenden Arbeit: 15. April 1980

Assistententätigkeit: Ab 15. April 1980 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf